Prospettive in Pediatria

Rivista della Società Italiana di Pediatria

Vol. 42 • N. 167
Luglio-Settembre 2012

Indirizzo mail:
editorialpp@gmail.com

Direttore
Generoso Andria, *Napoli*

Redattore Capo
Francesca Santamaria, *Napoli*

Comitato di Direzione
Andrea Biondi, *Monza*
Giovanni Cioni, *Pisa*
Giovanni Corsello, *Palermo*
Alberto Martini, *Genova*
Pierpaolo Mastroiacovo, *Roma*
Luigi Daniele Notarangelo, *Boston*
Luca Ramenghi, *Milano*
Fabio Sereni, *Milano*
Riccardo Troncone, *Napoli*

Comitato Editoriale
Salvatore Auricchio, *Napoli*
Eugenio Baraldi, *Padova*
Sergio Bernasconi, *Parma*
Silvano Bertelloni, *Pisa*
Mauro Calvani, *Roma*
Franco Chiarelli, *Chieti*
Liviana Da Dalt, *Padova*
Mario De Curtis, *Roma*
Maurizio de Martino, *Firenze*
Pasquale Di Pietro, *Genova*
Alberto Edefonti, *Milano*
Ciro Esposito, *Napoli*
Renzo Galanello, *Cagliari*
Carlo Gelmetti, *Milano*
Achille Iolascon, *Napoli*
Giuseppe Maggiore, *Pisa*
Bruno Marino, *Roma*
Eugenio Mercuri, *Roma*
Paolo Paolucci, *Modena*
Martino Ruggieri, *Catania*
Franca Rusconi, *Firenze*
Luigi Titomanlio, *Parigi*
Pietro Vajro, *Salerno*
Massimo Zeviani, *Padova*
Gianvincenzo Zuccotti, *Milano*

Redazione e Amministrazione
Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca, 1
56121 Pisa
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300
info@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini, Pisa

Abbonamenti
Prospettive in Pediatria è una rivista trimestrale. I prezzi dell'abbonamento annuo sono i seguenti:

PREZZO SPECIALE RISERVATO A SOCI SIP: € 20,00.
Contattare: fax +39 02 45498199
E-mail: segreteria@sip.it

Italia € 60,00; estero € 70,00; istituzionale € 60,00; specializzandi € 35,00; fascicolo singolo € 30,00
Le richieste di abbonamento vanno indirizzate a: *Prospettive in Pediatria*, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Pisa – tel. +39 050 313011 – fax +39 050 3130300 – E-mail: abbonamenti@pacinieditore.it
I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Pisa.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.
Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, E-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org.

© Copyright by Pacini Editore S.p.A.

Direttore Responsabile: Patrizia Alma Pacini

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

PACINI EDITORE MEDICINA

INDICE numero 167 Luglio-Settembre 2012

In ricordo di Antonio Cao 123

PEDIATRIA D'URGENZA *(a cura di Liviana Da Dalt)*

Presentazione

Novità in pediatria d'urgenza
Liviana Da Dalt, Maria Elena Cavicchiolo, Silvia Bressan 127

Trauma cranico minore: aggiornamenti nell'approccio diagnostico
Silvia Bressan, Liviana Da Dalt 135

Trattamento del dolore in Pronto Soccorso
Marta Minute, Marta Massaro, Egidio Barbi 143

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI *(a cura di Fabio Triulzi)*

Presentazione

La diagnostica per immagini in pediatria: il presente e gli sviluppi futuri
Fabio Triulzi, Claudio Defilippi 152

Ruolo dell'uro-risonanza magnetica in urologia pediatrica: stato dell'arte
Marcello Napolitano, Maria Beatrice Damasio, Gianpaolo Grumieri 163

Ruolo della risonanza magnetica nella valutazione delle patologie malformative del *body* fetale: possibilità e limiti
Lucia Manganaro, Silvia Bernardo 170

FRONTIERE *(a cura di Luigi D. Notarangelo, Achille Iolascon, Andrea Biondi, Massimo Zeviani)*

Barriera Emato-Encefalica e terapie farmacologiche
Maurizio Scarpa, Cinzia Maria Bellettato, Rosella Tomanin, Alessandra Zanetti 176

TAVOLA ROTONDA *(a cura di Fabio Sereni)*

L'Assistenza al bambino con disabilità e malattie croniche
Fabio Sereni 185

Luglio-Settembre 2012 • Vol. 42 • N. 167 • pp. 123-125

In ricordo di Antonio Cao

Sono ormai trascorsi tre lunghi mesi da quando Antonio Cao ci ha lasciato. Prospettive in Pediatria dedica a lui il primo numero che esce dopo la sua scomparsa.

Ci siamo divisi i compiti. Renzo Galanello, suo allievo, rammenterà ai nostri lettori quanto il professor Cao ha fatto, nella ricerca e nella clinica, per la Pediatria. Noi, a nome della Direzione e della Redazione di Prospettive in Pediatria, ci siamo assunti il difficile e doloroso compito di ricordare non solo il suo fondamentale contributo alla rivista, ma anche quanto ci ha lasciato come eredità, culturale e morale.

Prospettive in Pediatria è stata fondata nel 1971. Per ragioni che ancora non comprendiamo Antonio Cao non fu chiamato a far parte del Comitato di Redazione fin dall'inizio. Forse per motivi banalmente logistici, perchè Antonio aveva allora da poco lasciato la Sardegna ed era a Perugia, giovane aiuto universitario di Willi Tangheroni. Ma questa mancanza fu prontamente corretta, e nel 1976 Antonio Cao fu l'unico pediatra chiamato a integrare la Redazione, che allora era tutta composta da giovani desiderosi di innovare profondamente, dal punto di vista culturale, la Pediatria italiana.

E Antonio Cao subito diede, alla nostra rivista, un contributo determinante, in perfetta coerenza con gli obiettivi clinici e di ricerca che avrebbero caratterizzato tutta la sua lunga, gloriosa carriera.
Organizzò il 18 settembre dello stesso anno, a Santa Margherita di Pula, una Tavola Rotonda intitolata "Prospettive di prevenzione delle sindromi thalassemiche nell'Italia del sud" (Fig. 1).
Vi parteciparono, tra gli altri, numerosi clinici che i pediatri ebbero negli anni successivi modo di apprezzare per il loro contributo alla Pediatria italiana, come Gennaro Sansone, Calogero Vullo e Giuseppe Masera, e anche scienziati di base, come Lucio Luzzatto. Furono, in quella occasione, discussi temi che sarebbero stati negli anni immediatamente seguenti oggetto di ricerche importanti e di conquiste sanitarie memorabili: l'opportunità e le possibilità di *screening*, la corretta informazione genetica, le prospettive per una efficace prevenzione, le importanti questioni etiche connesse.

Tavola rotonda

Prospettive di prevenzione delle sindromi thalassemiche nell'Italia del sud

Santa Margherita di Pula,
18 settembre 1976

Prospettive in pediatria pubblica per la seconda volta, dopo poco più di un anno, un dibattito sui problemi inerenti la thalassemia. Organizzato questa volta nel sud, a Cagliari, da Antonio Cao, sono stati trattati temi che solo in parte sono sovrapponibili a quelli che furono discussi nella riunione di Novara, condotta da Paolo Nicola. Il nostro intendimento è stato soprattutto quello di denunciare una situazione insostenibile per una società che vuole definirsi civile, e nel contempo di indicare le vie maestre da seguire in termine di prevenzione in un contesto ambientale assai diverso da quello della civiltà industrializzata del nord.

Figura 1.

Il primo articolo scritto da Antonio Cao per Prospettive è datato quattro anni dopo la citata Tavola Rotonda, in un numero di Prospettive non monotematico ma dedicato più genericamente a "Recenti Progressi in Pediatria". Alla Tavola Rotonda furono invitati a contribuire tutti i membri del Comitato di Redazione, con una messa a punto del tema clinico per ciascuno più congeniale. L'articolo di Antonio Cao, scritto con la collaborazione di Furbetta, Galanello e Pirastu, era intitolato "Applicazioni attuali e future di recenti progressi di biologia molecolare delle talassemie". Ci sembra giusto riprodurne, in questa

occasione, il frontespizio (Fig. 2), perché abbiamo riletto l'articolo e, senza tema che il nostro giudizio sia velato dall'affetto e dal doloroso ricordo, lo riteniamo esemplare. Per come esso è impostato e per il rigore e la completezza dell'informazione. Forniva infatti al pediatra di allora, che non aveva certo dimestichezza con la genetica molecolare, una introduzione conoscitiva sulle metodologie allora disponibili dell'indagine genetica, cui seguivano un aggiornamento completo delle conoscenze e, soprattutto, anche ipotesi di possibili futuri progressi, in particolare in tema di terapia.

Finalmente, nel 1984 Antonio Cao fu cooptato nella Direzione di Prospettive in Pediatria, e Direttore lo è stato fino a poco prima di lasciarci.
La sua nomina fu comunicata ai lettori della Rivista con un editoriale che comparve in apertura del numero 53 di Prospettive. Trascriviamo, parola per parola e non senza emozione le motivazioni della nomina, così come furono allora scritte:
"Antonio Cao rappresenta la pediatria del futuro. Cao è una delle pochissime illustrazioni della pediatria italiana nel mondo. Cao accomuna in sè interessi scientifici, clinici e sociali come pochi altri pediatri nel nostro Paese. Cao è, insomma, il meglio che Prospettive potesse augurarsi come nuovo Direttore".
Appena nominato direttore, Antonio propose che in ogni numero di Prospettive fosse programmata una rubrica che informasse il pediatra delle più recenti acquisizioni della ricerca, intendendo per ricerca non tanto quella clinica, ma soprattutto quella di laboratorio, che a quei tempi ancora non veniva chiamata traslazionale. Era una iniziativa per rendere tempestivamente edotto il pediatra di possibili futuri progressi clinici e anche per permettergli una migliore comprensione della patogenesi di eventi morbosi.
Antonio Cao non era fatto per collaborare ad una informazione puntuale ma "banale" delle più convenienti pratiche diagnostiche e terapeutiche, che pure è molto importante. Era per vedere, sempre, lontano.
La sua proposta fu subito accettata. Indicò lui il nome della nuova rubrica: Frontiere.

Il primo articolo che inaugurò Frontiere, Antonio Cao non lo chiese a un clinico, ma a un ricercatore del CNR di Pavia, il dottore Ricotti. Intendeva informare su un tema che ancora oggi è di grande attualità, e cioè su "Anticorpi Monoclonali". La scelta dell'Autore fu allora coraggiosa: erano tempi in cui era ancora netta la separazione tra clinica e biologia. Questa scelta fu ancora più significativa se ricordiamo che sullo stesso numero di Prospettive Antonio pubblicò un suo articolo, molto impegnativo: "Diagnosi di malattie ereditarie tramite la biologia molecolare", che idealmente avrebbe potuto essere il primo articolo di Frontiere, in quanto informava su tecnologie
moderne e su prospettive future (Fig. 3).

La rubrica Frontiere, dopo quasi trent'anni da quando fu inaugurata, caratterizza ancora oggi, in maniera determinante, Prospettive. È in qualche modo la garanzia che l'aggiornamento avanzato resti anche nel futuro la vera missione della nostra rivista. Tutto ciò è merito esclusivo di Antonio Cao.

Ma i meriti di Antonio Cao come nostro Direttore non si limitano ad avere avuto per lunghi anni la responsabilità di Frontiere. Antonio Cao, in Prospettive, è stato molto di più. È stato sempre la coscienza critica della Direzione di Prospettive.
Antonio non era solo un grande ricercatore nel campo della genetica medica e in particolare della ematologia, ma era Professore di Pediatria nel vero significato culturale di questo titolo, a tutto campo. Aveva una cultura clinica così vasta da essere una voce sempre determinante nelle recensioni di contributi editoriali anche molto lontani dai suoi interessi specifici di ricerca e ha anche sempre avuto un ruolo importantissimo nel proporre e giudicare nuovi temi da trattare.

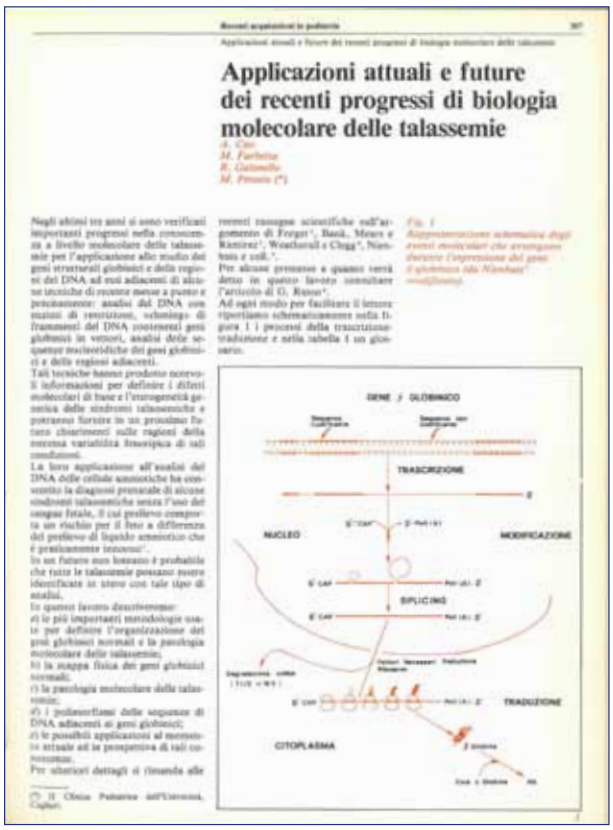

Applicazioni attuali e future dei recenti progressi di biologia molecolare delle talassemie

Figura 2.

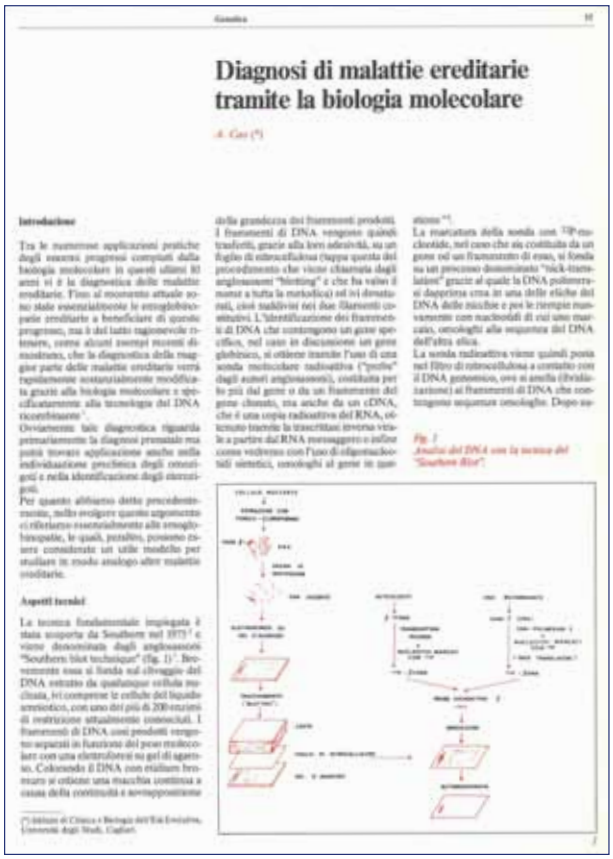

Diagnosi di malattie ereditarie tramite la biologia molecolare

Figura 3.

Non ultimo merito di Antonio, tra i tanti che non è qui possibile elencare, è stato quello di avere voluto in Prospettive, e di averli cooptati come Editor di Frontiere, Luigi Notarangelo, dal lontano 2003, e, in tempi più recenti Achille Iolascon e Andrea Biondi.
A questi tre illustri amici spetta il compito concreto di continuare l'opera di Antonio Cao.
Pensiamo quindi che sia opportuno, e anche giusto chiudere questa nota con le loro parole.

Ha scritto Luigi Notarangelo:
Nella mia vita professionale (e non solo) ho incontrato poche persone che hanno, quotidianamente, indicato l'importanza etica del lavoro, la passione della ricerca e la necessità di "improntare" i propri comportamenti ad un rigore morale assoluto. Non riesco a pensare ad un futuro senza Antonio.
Ha scritto Andrea Biondi:
Non ci sono parole adeguate per dar voce all'emozione di un distacco che non sarà colmato.
Dobbiamo custodire tutto quello che Antonio Cao ha saputo dare ad ognuno di noi con tempi e modalità diverse. La professionalità, l'intelligenza, il desiderio di guardare sempre oltre…
Essere testimoni adeguati di tutto questo è certamente impossibile. Ma l'affetto che ci ha legato a lui aiuterà a trovare le risposte all'impossibile.
Ha scritto Achille Iolascon:
Questa terribile notizia mi ha lasciato senza parole. Se ne va un maestro ed una persona che ha "imprintato" tutta la mia carriera. Lo ricorderò per sempre ogni giorno proseguendo il cammino di metodo e di comportamento che Lui mi ha indicato.

Fabio Sereni e Generoso Andria

L'amore per la ricerca e per la pediatria

Se ne è andato un maestro. Un'eccellenza come pochi a livello nazionale e internazionale come ricercatore e come clinico. E ce ne sono pochi.
Ha avuto un ruolo fondamentale nella storia della talassemia, non solo in Sardegna. Uno dei primi negli anni '70, a capire l'importanza dell'approccio globale al controllo della talassemia attraverso l'assistenza, la prevenzione, la ricerca, la formazione e la conoscenza di questa che era considerata una piaga sociale. Pioniere nell'applicazione delle nuove tecnologie di *screening* e diagnosi prenatale (le prime diagnosi prenatali al mondo con le metodiche di analisi del sangue fetale prima, e del DNA successivamente, sono state fatte su donne sa de), ha dato anche enormi contributi alla comprensione della fisiopatologia e della variabilità genetica della talassemia. Il modello sardo di controllo della talassemia, da lui ideato e realizzato, è stato adottato in molti paesi e ha fatto avere al Centro delle Microcitemie di Cagliari il prestigioso riconoscimento dell'organizzazione Mondiale della Sanità di "Centro di riferimento per le emoglobinopatie e per le altre malattie ereditarie". Il professor Cao si è ampiamente dedicato anche ad altre malattie ereditarie: le distrofie muscolari, la fibrosi cistica, la malattia di Wilson, i ritardi mentali, le sindromi dismorfiche, tanto per ricondarne alcune.
Oltre 300 pubblicazioni sulle più prestigiose riviste internazionale, capitoli di libri, le numerose monografie testimoniano i suoi vasti interessi in vari campi della medicina. Ha portato avanti ricerche fondamentali ed originali che hanno contribuito in maniera sostanziale al progresso delle conoscenze scientifiche con successive ripercussioni cliniche rilevanti.
Sempre all'avanguardia anche nell'innovazione tecnologica, perché capiva che era fondamentale per il progresso della ricerca. Oltre alla talassemia e alla genetica, il suo grande amore è stato la pediatria. Ha dedicato la sua vita fino all'ultimo alla cura dei piccoli pazienti. È stato pediatra di migliaia di bambini provenienti da tutta la Sardegna, ma anche dal resto d'Italia. Lo stesso rigore scientifico e metodologico che aveva nella ricerca lo applicava alla clinica. Sempre razionale e aggiornato nelle scelte diagnostiche e terapeutiche. Soffriva quando perdeva un paziente. Era per lui una sconfitta anche se aveva fatto tutto ciò che le conoscenze mediche consentivano di fare. E lui le conoscenze le aveva sempre tutte.
Ha insegnato la pediatria a generazioni di medici e formato centinaia di pediatri. Le sue lezioni erano sempre all'avanguardia, sempre nuove. Pretendeva la conoscenza di quella materia che è la pediatria nell'interesse dei pazienti.
Ottimo relatore e comunicatore. Un vanto per l'Ateneo Cagliaritano. Oltre alla Clinica Pediatrica 2ª e al Centro per le Microcitemie ha diretto l'Istituto di Ricerca sulle Talassemie del CNR (diventato poi Istituto di Neurogenetica e Neurofarmacologia). Per la sua eccellenza nella ricerca e nella clinica è stato insignito di numerosi riconoscimenti nazionali e internazionali: l'Allan Award dell'American Society of Human Genetics, il premio Marta Philipson dell'Accademia dei Pediatri Scandinavi, Maestro della Pediatria Italiana, per meriti di carattere culturale, sociale e morale, dalla Società Italiana di Pediatria. Il premio Sardus Pater della Presidenza della Regione Sardegna, lo aveva reso particolarmente orgoglioso, perché lo aveva fatto sentire uno dei pochi profeti nella sua sempre amata Sardegna.
Il carattere del Prof. Cao era ritenuto spigoloso, difficile. In realtà chi ha lavorato con lui capiva che aveva una personalità decisa, che era pragmatico, ostinato nel perseguire concretamente quello che riteneva giusto, senza accettare alcun compromesso. Era amato e ammirato dai suoi collaboratori ai quali ha trasmesso la passione per la ricerca e per la medicina. Ma è stato soprattutto amato dai pazienti, come è stato ricordato durante la commemorazione dai pazienti talassemici testimoniato sui giornali da tanti altri.
Ci sono uomini, come ha detto don Andrea Gallo, che quando se ne vanno ci fanno sentire orfani.

Renzo Galanello

Pediatria d'urgenza

La Pediatria d'urgenza, disciplina tra le più giovani in ambito pediatrico è senza dubbio una disciplina in rapida evoluzione; nata con lo scopo primario di migliorare l'assistenza dei bambini in condizioni di urgenza-emergenza essa si sta vieppiù arricchendo di ingredienti nuovi sul versante della formazione e delle ricerca. Lo testimoniano eventi molto importanti come il suo recente riconoscimento (dicembre 2011) da parte dell'Unione Europea Medici Specialisti (UEMS) quale 12° sub-specialità pediatrica, o l'altrettanto recente fiorire di reti di ricerca nazionali o internazionali, le più importanti delle quali si sono unite per dar vita (anno 2010) ad una rete di ricerca 'globale' denominata Pediatric Emergency Research Network (PERN) che unisce 19 paesi in USA, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Europa, Medio Oriente.
Numerosi contributi scientifici hanno pertanto arricchito, negli ultimi anni, le conoscenze in tema di urgenza-emergenza pediatrica; si tratta prevalentemente di studi clinici, caratterizza da un lato per contenuti specifici come la traumatologa, la tossicologia, ma dall'altro per molti altri condivisi con le altre specialità pediatriche.
L'obiettivo di molti di questi studi è tentare di dare risposte chiare a quesiti clinici semplici, diagnostici o terapeutici, partendo da pratiche cliniche diffuse ma, forse in Pediatria d'urgenza più che in altre specialità, molto spesso empiriche o comunque non basate su forti evidenze scientifiche. Ciò emerge particolarmente dal primo lavoro di questa rubrica, in cui si è scelto di parlare di temi di grande impatto come la gastroenterite o la bronchiolite, malattie per le quali trattamenti di uso ormai corrente nella pratica clinica come la reidratazione rapida nella gastroenterite (scelta per abbattere i tempi di permanenza in Pronto Soccorso) o la nebulizzazione con salbutamolo nella bronchiolite (spesso 'un automatismo' nel trattamento di questa malattia), si dimostrano di fatto non efficaci nel cambiare la storia clinica.
Individuare, tra i numerosi bambini che ogni giorno affollano il Pronto Soccorso, quelli a "rischio vero" di malattia severa, costituisce una delle sfide più importanti del medico di Pronto Soccorso, unito alla sfida di un uso ragionato di esami non sempre utili e potenzialmente dannosi; nel processo decisionale utilizzato quotidianamente nella pratica clinica, i medici seguono da sempre in modo naturale e intuitivo la teoria Bayesiana, ovvero della probabilità. Ispirandosi a questo principio, ovvero di assistere il clinico nel suo naturale ragionamento Bayesiano, molta della ricerca in Pediatria d'urgenza si sta specificamente dedicando all'individuazione di *red flags e* allo sviluppo di *clinical prediction rules,* ovvero combinazioni di dati anamnestici e obiettivi, allo scopo di aumentare la probabilità di identificazione di specifiche condizioni cliniche. L'approccio al lattante febbrile, ma ancor più al bambino Trauma Cranico Minore, tema scelto per il secondo lavoro di questa rubrica, rappresentano un modello emblematico della ricerca in tale campo.
E infine il tema del dolore, sintomo di rilievo nel paziente che accede al Pronto Soccorso, ma ancora non sufficientemente riconosciuto e trattato. Ciò a fronte di evidenze, ormai numerose, sull'accuratezza e la facilità di applicazione degli strumenti di misurazione del dolore, validati nelle diverse fasce di età, e sull'efficacia e sicurezza dei trattamenti analgesici. Il lavoro di Barbi e coll. ci offre un esaustivo aggiornamento su questo tema, fornendo spunti utili per un approccio al bambino il più possibile non invasivo e rispettoso.

Prof.ssa Liviana Da Dalt
Dipartimento della Salute della Donna del Bambino, Università di Padova
Unità di Pediatria, Dipartimento Materno Infantile, Ospedale di Treviso

Novità in pediatria d'urgenza

Liviana Da Dalt*, Maria Elena Cavicchiolo*, Silvia Bressan**
** Unità di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale Ca' Foncello, Azienda ULSS 9, Treviso*
*** Pronto Soccorso Pediatrico, Dipartimento della Salute della Donna del Bambino, Azienda Ospedale-Università, Padova*

Sommario

La Pediatria d'Urgenza, disciplina tra le più giovani in ambito pediatrico, ha recentemente ottenuto il riconoscimento come specialità pediatrica in Europa. Anche la ricerca clinica è in rapida evoluzione, e sempre più si assiste alla nascita di reti di ricerca nazionali ed internazionali.
Nella presente revisione abbiamo fermato l'attenzione sulle novità relative a temi molto comuni nella pratica clinica e potenzialmente gravi: gastroenterite, bronchiolite, infezioni severe nel lattante febbrile.
Regimi di idratazione rapida sono stati recentemente introdotti nella pratica clinica in bambini con disidratazione lieve moderata, emodinamicamente stabili; studi degli ultimi anni, però, hanno dimostrato come tali regimi non offrano benefici significativi rispetto all'idratazione standard, a fronte di potenziali effetti collaterali e di più alta necessità di ospedalizzazione. Sono crescenti gli studi che supportano l'utilizzo dell'Ondansetron nel trattamento del vomito acuto in corso di gastroenterite, in considerazione della sua dimostrata efficacia nel migliorare i sintomi e nel ridurre la necessità di idratazione endovenosa e di ricovero.
Molti studi sono stati pubblicati negli ultimi anni sul trattamento della bronchiolite. La supplementazione di ossigeno rimane il cardine della terapia e la recente introduzione dell'ossigenoterapia ad alti flussi risulta una pratica sicura e promettente per i pazienti ricoverati con bronchiolite moderata-severa. La soluzione salina ipertonica nebulizzata sembra essere di beneficio così come l'utilizzo dell'adrenalina nebulizzata. Gli studi più recenti confermano le già note raccomandazioni contro l'utilizzo routinario di broncodilatatori e di steroidi.
Per molti anni i ricercatori hanno tentato di individuare predittori cinici e di laboratori accurati nel differenziare le infezioni batteriche severe da quelle lievi, autorisolventisi, spesso virali. Recentemente sono state individuate nuove *clinical red flags* per infezione severa e sono stati derivati ed internamente validati score clinici di rischio. Tra i *marker* di flogosi, la Proteina C Reattiva e la Procalcitonina si confermano essere i più accurati; il loro uso nella pratica clinica deve considerare *cut-off* diversi a seconda che l'obiettivo principale sia quello di individuare o di escludere un'infezione severa.

Summary

Pediatric Emergency Medicine is a relatively new and rapidly evolving discipline, recently recognized as a pediatric subspecialty also in Europe. The last decades have witnessed a significant growth of high-quality research, mostly carried out by the recently born research networks in this field.
The present review will focus on recent advances in the Emergency Department (ED) approach to some common diseases: gastroenteritis, bronchiolitis and severe infections in infants.
Rapid intravenous rehydration has gradually been incorporated into clinical practice for the treatment of dehydration in children with gastroenteritis; however recent studies have shown no difference in clinical effectiveness compared to standard intravenous rehydration; in addition a trend has been found towards worse outcomes in terms of length of stay in the ED and of hospitalization rate. Although practice guidelines do not recommend any pharmacologic treatment against vomiting, there is an increasing body of literature supporting the use of ondansetron in the emergency management of gastroenteritis, showing its effectiveness in relieving symptoms and reducing invasive therapies as well as hospital admissions.
Many new studies and systematic reviews have been published on bronchiolitis treatment in the last few years, supporting oxygen administration via high-flow-nasal-cannulae, and the use of nebulized hypertonic saline, as well as nebulized adrenaline. The most recent evidence also confirms previous recommendations against routine bronchodilators and steroids use.
For decades many investigators have attempted to identify clinical and laboratory markers that accurately differentiate severe bacterial infections from self-limiting viral infections in young children. Recently, new "clinical red flags" for serious infection have been identified and clinical risk scores have been derived and validated. C-reactive protein and Procalcitonin proved to be diagnostic valuable tools, but clinicians should apply different cut-off values depending on whether they are more interested in ruling in or ruling out serious infections.

Introduzione

La Pediatria d'Urgenza, disciplina tra le più giovani in ambito pediatrico, sviluppatasi negli Stati Uniti a cavallo degli anni '80 e poi rapidamente diffusasi in Canada, Australia e, più recentemente, in Europa, è una specialità pediatrica certamente in rapida evoluzione.
Un evento importante che testimonia, anche a livello europeo, tale evoluzione è la recente approvazione (dicembre 2011) da parte dell'*European Academy of Pediatrics* e del *Multiple Joint Committee for Emergency Medicine* di un "European Syllabus in Pediatric Emergency Medicine", messo a punto da un gruppo di pediatri di diversi paesi allo scopo di definire gli standard professionali per praticare la Medicina d'Urgenza Pediatrica in Europa. Ne consegue che la Pediatria d'Urgenza è ora riconosciuta dall'Unione Europea Medici Specialisti (UEMS) come sub-specialità pediatrica (la 12°) e questo potrà essere motore per migliorare la formazione e la qualità dell'assistenza al bambino in urgenza in tutti i paesi (EBP-EBEM, 2011).
Parimenti è in rapida crescita l'attenzione alla ricerca clinica, che sempre più proviene da reti di ricerca di dimensioni nazionali o sovranazionali. Ed è di due anni orsono la nascita della rete "globale" Pediatric Emergency Research Network (PERN) che unisce 19 paesi in USA, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Europa, Medio Oriente, che nel loro insieme rappresentano un numero di accessi ai Pronto Soccorsi stimato pari a 3 milioni di bambini per anno (Klassen, 2010).
Numerosi contributi scientifici hanno pertanto arricchito, negli ultimi anni, le conoscenze in tema di urgenza-emergenza pediatrica. Per la presente revisione ne abbiamo selezionato alcuni di grande impatto per la pratica clinica per potenziale severità o frequenza del proble-

ma studiato: la gastroenterite, la bronchiolite e le infezioni severe nel lattante e piccolo bambino febbrile.

Metodologia della ricerca bibliografica effettuata

I lavori a cui faremo riferimento derivano da una ricerca condotta sulla banca bibliografica Medline, utilizzando come motore di ricerca PubMed con le seguenti stringhe:
Gastroenteritis [Mesh] AND (*intravenous rehydration* OR *antiemetics drugs*). Sono stati applicati i seguenti limiti: all child: 0-18, lingua inglese, ultimi 4 anni di pubblicazione (insufficienti gli studi di soli 3 anni);
Bronchiolitis [Mesh] selezionando il *subheading therapy*, La ricerca è stata limitata agli articoli in lingua inglese, relativi alla fascia d'età 0-23 mesi e pubblicati negli ultimi 3 anni Degli articoli identificati sono stati privilegiati i lavori secondari più recenti di revisione sistematica e metanalisi. Per ogni opzione terapeutica scelta (*Salbutamol, Adrenalin, Steroids, Hypertonic Saline, High flow Oxigen*) è stata inoltre condotta una specifica ricerca in PubMed, associata al termine "bronchiolitis" e senza limitazioni, al fine di aumentare la sensibilità di ricerca;
Serious Bacterial infection AND *Child* [Mesh], avendo come limiti la lingua inglese e gli ultimi 3 anni di pubblicazione.

Reidratazione endovenosa rapida e farmaci antiemetici in corso di gastroenterite

La gastroenterite acuta continua ad essere un problema di salute importante nelle prime età della vita e comune motivo di accesso alle strutture di Pronto Soccorso (PS) e di ricovero. In Europa l'incidenza della malattia è stimata pari a 0,5-1,9 episodi per anno per bambini nei primi 3 anni di vita. Il rotavirus è l'agente patogeno più comune e quello più comunemente associato ad importanti livelli di disidratazione e quindi a necessità di ricovero (10-30 % dei casi) (Guarino et al., 2008). Lo stato di disidratazione e la presenza di vomito che ostacola l'assunzione di liquidi per os sono i determinanti maggiori della morbilità legata alla malattia; tali temi continuano pertanto ad interessare la ricerca clinica, con la finalità di individuare strategie di intervento efficaci e sicure che permettano non solo di contenere i ricoveri, ma anche di abbattere i tempi spesso lunghi di permanenza del bambino in PS.

Reidratazione endovenosa rapida

La scoperta, alla fine degli anni '60, delle soluzioni reidratanti orali per il trattamento della disidratazione da gastroenterite costituì una vera svolta nella gestione della malattia, con altissimo impatto sulla mortalità globale ad essa correlata. Da allora numerosi studi ne hanno dimostrato l'efficacia e da molti anni ormai le soluzioni orali reidratanti (ORS) sono raccomandate come 'prima linea' nel trattamento della disidratazione lieve moderata.
Di fatto, nella pratica clinica, l'approccio al bambino con disidratazione è molto eterogeneo ed è dimostrato che molti medici preferiscono la via endovenosa anche quando questa non è strettamente indicata, adducendo come motivo di tale scelta l'aspettativa dei genitori, la difficoltà a mettere in atto adeguate tecniche per una corretta somministrazione delle soluzioni e, in particolare, il lungo tempo necessario per far assumere al bambino adeguate quantità di liquidi *per os*. (Freedman et al., 2011, Karpas et al., 2009). Il precoce ricorso alla reidratazione per via parenterale diventa invece obbligatorio nei bambini con disidratazione moderato-grave ed in quelli non in grado di assumere liquidi *per os*, con un impatto importante sulla morbilità e sulla necessità di ricovero.

L'approccio alla reidratazione per via parenterale è tradizionalmente basato su raccomandazioni orientate ad un recupero delle perdite idriche "lento", in 24-48 ore, il che permetterebbe un più fisiologico ripristino dei fluidi intra ed extracellulari; ma la mancanza di forti evidenze cliniche a sostegno di ciò da un lato, e la necessitò di contenere i tempi di assistenza in Pronto soccorso (PS) dall'altro hanno recentemente messo in discussione tale approccio. Sono quindi entrati in uso nella pratica clinica regimi di reidratazione rapida per via endovenosa, peraltro tra loro molto eterogenei in termini di soluzioni utilizzate, volumi somministrati, velocità e durata di infusione e comunque avvalorati dal dimostrato successo della reidratazione con soluzioni orali, nella quale il recupero delle perdite avviene con successo in 4-6 ore (Powell et al., 2011).
Una revisione sistematica pubblicata nel 2002 evidenziava come su tale tema i lavori pubblicati dal 1997 fossero 10, di cui 7 *case series* e 3 *randomized controller trials (RCT)*, peraltro tra loro eterogenei non solo in termini di regimi di idratazione adottati, ma anche di misure di *outcome* scelti. Tutto ciò, unito al basso numero di pazienti inclusi (382 in 10 studi - 126 nei 3 RCT nel loro insieme) portava a concludere che non vi erano dati per fornire evidenze conclusive su sicurezza ed efficacia della reidratazione rapida per via endovenosa in pazienti con gastroenterite (Gorelick, 2002).
È di ben otto anni dopo un RCT più rigoroso che, includendo 88 bambini di età compresa tra 3 e 36 mesi con disidratazione moderata, dimostrava come una reidratazione rapida e.v. (50 ml/kg/h) sia parimenti efficace in termini di miglioramento clinico, necessità di ricovero, necessità di successiva rivalutazione medica al PS, rispetto ad una reidratazione standard di 50 ml/kg somministrati in 3 ore (Nager et al., 2010). Pur consapevoli dei limiti dello studio, ed in particolare di una numerosità di pazienti inclusi non sufficiente per misurare anche il profilo di sicurezza di un regime rapido di reidratazione, gli Autori concludevano come questo sia un'efficace alternativa rispetto ai regimi tradizionali, con il vantaggio di una netta riduzione del tempo di permanenza del bambino in PS.
Tali conclusioni non hanno però trovato conferma nel più recente (rigoroso) lavoro pubblicato su tale tema pochi mesi orsono nella prestigiosa rivista British Medical Journal (BMJ): 226 pazienti inclusi, di età compresa fra 3 mesi ed 11 anni, affetti da gastroenterite acuta con disidratazione non responsiva al trattamento per os, randomizzati a ricevere nella prima ora di reidratazione soluzione fisiologica alla velocità o di 60 ml/kg (rapida) o di 20 ml/kg (standard). Nessun beneficio aggiuntivo del regime rapido veniva dimostrato relativamente al miglioramento clinico a due ore; al contrario, i bambini sottoposti a tale regime risultavano necessitare di tempi più lunghi di idratazione parenterale e di più frequenti ricoveri (Freedman et al., 2011).
Possiamo pertanto concludere che al momento attuale non vi sono significative evidenze cliniche per sostenere l'utilizzo della reidratazione rapida in un bambino disidratato emodinamicamente stabile. Nella pratica clinica quotidiana tale modalità va quindi evitata, considerando anche i possibili effetti collaterali, come il rischio di sovraccarico di fluidi o di acidosi metabolica da sovraccarico di cloro e ricordando che un recentissimo lavoro sull'uso di boli di fluidi in bambini febbrili condotto in Paesi a basse risorse è stato sospeso a causa della più elevata mortalità nei pazienti così trattati rispetto ai controlli (Maitland et al., 2011).

Uso di farmaci per il trattamento del vomito

Una storica controversia nel trattamento della gastroenterite riguarda il trattamento farmacologico del vomito. La consapevolezza che la gastroenterite è un malattia autorisolventisi da un lato, e le considerazioni sui noti effetti collaterali dei farmaci antiemetici di vecchia

generazione dall'altro hanno fatto sì che l'utilizzo degli antiemetici non venga mai raccomandato in tutte le linee guida, anche le più recenti, sul trattamento della gastroenterite (Guarino et al., 2008). Studi di farmacoepidemiologia, però, dimostrano come in molti paesi, sia europei che nordamericani, i farmaci antiemetici vengano largamente prescritti, alcuni senza dimostrate prove di efficacia (Pfeil el al., 2008). Un lavoro di revisione sistematica e metanalisi pubblicata nel 2008 evidenziava come, dal 1969 fossero solo 11 gli RCT pubblicati sulla comparazione di un farmaco antiemetico con un placebo nel trattamento del vomito da gastroenterite (De Camp et al., 2008).
Il farmaco di gran lunga più studiato risultava l'Ondansetron, antagonista selettivo dei recettori della serotonina (6 studi), che risultava l'unico antiemetico in grado di ridurre in maniera significativa il numero di vomiti (RR 0,45; 95% CI 0,28-0,62; NNT=5). nonché la necessità di idratazione ev (RR 0,41; IC 95% 0,28-0,62; NNT=5) e di ricovero (RR 0,52; IC 95% 0,28-0,62; NNT=14) (DeCamp et al., 2008).
Gli studi su altri antiemetici, Domperidone (2 studi), Metoclopramide (2 studi), Triemetobenzamide (2 studi), Pyrilamina-pentobarbital (2 studi), Desametasone (1), Prometazina (1) portavano invece a risultati inconsistenti per la bassa qualità metodologica ed il basso numero di pazienti inclusi.
Negli anni successivi l'Ondansetron è rimasto sostanzialmente l'unico farmaco antiemetico studiato in questa patologia; la sua efficacia nel ridurre i vomiti e quindi nel facilitare la reidratazione per via orale e nel ridurre la necessità di ricovero (del 33% rispetto al placebo) è stata ribadita in un RCT di comparazione con placebo, condotto in doppio cieco su 106 bambini con gastroenterite di età compresa tra 1 e 11 anni (Roslund et al., 2008). L'unico effetto collaterale riportato è una modesta diarrea nel *follow-up*. In Tabella I è riportata la sintesi dei più importanti studi sull'efficacia dell'Ondansetron condotti nel *setting* di PS.
L'impatto dell'utilizzo dell'Ondansetron è stato valutato anche con un'analisi di tipo economico ipotizzandone l'uso routinario nel contesto di tutti i PS nordamericani; ciò che è emerso è un netto risparmio rispetto ad una politica di non trattamento, risparmio stimato per gli Stati Uniti in 29,246 idratazioni per via endovenosa e 7.220 ricoveri e per il Canada in 4.065 idratazioni per via endovenosa e 1003 ricoveri ogni anno (Freedman et al., 2010).
È infine del 2011 una revisione sistematica Cochrane sull'uso degli antiemetici nel bambino con gastroenterite acuta. Le conclusioni degli autori sono a favore dell'impiego dell'Ondansetron per controllare il vomito in Pronto Soccorso e migliorare la reidratazione per via orale, in considerazione del dimostrato impatto nel ridurre il ricorso alla reidratazione per via endovenosa (RR 0,41; 95% CI 4-8; NNT=5). ed i ricoveri (RR 0,40; 95% CI10-100; NNT=17) (Fedorowicz et al., 2011). Pur consapevoli che vi sono segnalazioni di più ritorni al Pronto Soccorso nelle 72 ore successive al trattamento (Sturm et al., 2009), crediamo sia questa una conclusione ragionevole, applicabile nella pratica clinica dei nostri PS in quei bambini che si presentano con gastroenterite e disidratazione lieve moderata, nei quali il vomito costituisce una barriera significativa alla reidratazione orale, prima di dare avvio ad una reidratrazione per via endovenosa.

Evoluzione nella terapia della bronchiolite

Molti studi hanno contribuito negli ultimi anni ad arricchire il già vario e dibattuto panorama terapeutico della bronchiolite, in parte confermando le precedenti raccomandazioni derivanti dalle linee guida internazionali, in parte apportando nuove evidenze tali da richiedere una revisione di aggiornamento delle linee guida esistenti (Schuh, 2011; Wright et al., 2011). Scopo della presente revisione è di fornire al clinico le più aggiornate evidenze scientifiche a supporto dell'utilizzo delle principali opzioni terapeutiche nell'ambito del trattamento acuto della bronchiolite, nel contesto del PS e dei reparti d'urgenza.

Ossigenoterapia ad alti flussi riscaldati ed umidificati

La supplementazione di ossigeno rimane ancora oggi il cardine della terapia della bronchiolite. Negli ultimi anni la possibilità di somministrare in modo facile e sicuro ossigeno ad alti flussi umidificati e riscaldati, tramite cannule nasali (in inglese *High Flow Nasal Cannula* – HFNC) anche in contesti non intensivistici, ha portato al crescente

Tabella I.
Principali RCT sull'efficacia dell'Ondansetron condotti nel *setting* di Pronto Soccorso.

Autore	Setting	Numero pazienti	*Range* età	Via di somministrazione	*Outcome* favorevole	Effetti collaterali
Roslund et al., 2008	Pronto Soccorso	106	1-10 anni	Orale	- Riduzione numero vomiti - Minore necessità di reidratazione endovenosa	- Ritorno in Pronto Soccorso - Maggior numero di episodi di diarrea dopo dimissione
Freedman et al., 2006	Pronto Soccorso	214	6 mesi-10 anni	Orale	- Riduzione numero vomiti - Minore necessità di reidratazione endovenosa - Riduzione durata di ospedalizzazione	- Maggior numero di episodi di diarrea dopo dimissione
Stork et al., 2006	Pronto Soccorso	137	6 mesi-12 anni	Parenterale	Riduzione numero vomiti - Minore necessità di reidratazione endovenosa - Riduzione del numero di ricoveri	Non riportati
Reeves et al., 2002	Pronto Soccorso	107	1 mese-22 anni	Parenterale	- Riduzione numero vomiti - Minore necessità di reidratazione endovenosa - Riduzione durata di ospedalizzazione	- Maggior numero di episodi di diarrea dopo dimissione
Ramsook et al., 2002	Pronto Soccorso	145	6 mesi-12 anni	Orale	- Riduzione numero vomiti - Minore necessità di reidratazione endovenosa - Riduzione durata di ospedalizzazione - Riduzione del numero di ricoveri	- Maggior numero di episodi di diarrea dopo dimissione - Rash in 1 paziente

utilizzo di tale metodica per i bambini con bronchiolite ricoverati nei reparti di pediatria d'urgenza e pediatria generale.
La tecnica HFNC consente la somministrazione di una miscela di aria ed ossigeno riscaldata ed umidificata a flussi elevati, fino a 8 L/min (rispetto ai 2 L/min somministrabili con l'ossigenoterapia standard, che a flussi superiori può danneggiare la mucosa respiratoria). Tale miscela di gas può essere fornita da due flussimetri, in cui il flusso di aria ed ossigeno sono separatamente regolabili o attraverso un unico flussimetro negli apparecchi che dispongono di un miscelatore di gas, in cui la frazione inspirata di ossigeno può essere più facilmente regolata tramite apposita manopola. Si ritiene che la somministrazione di alti flussi di ossigeno umidificati e riscaldati estrinsechi la sua efficacia tramite i seguenti meccanismi: idratazione delle vie respiratorie e facilitazione della *clearance* muco-ciliare; migliore ossigenazione (facile controllo della frazione di O_2 inspirata); riduzione delle spese metaboliche necessarie per il riscaldamento e l'umidificazione dei gas inspirati da parte della mucosa respiratoria; effetto PEEP (ovvero aumentata pressione positiva di fine espirio) (Dysart et al., 2009). Tale effetto, simile a quello ottenuto con la *continuous positive airway pressure* (CPAP) (Donlan et al., 2011), anche se rispetto a quest'ultima inferiore, maggiormente variabile e non regolabile, porta ad un miglioramento del rapporto ventilazione/perfusione, grazie al graduale reclutamento di aree polmonari distelettasiche, conseguenza delle alterazioni fisiopatologiche indotte dalla bronchiolite. La pressione positiva di fine espirio consente infatti di mantenere pervie le vie respiratorie terminali esercitando una pressione di distensione sugli alveoli e facilita in questo modo gli scambi respiratori.
I primi studi che hanno valutato l'efficacia della somministrazione di HFNC nei bambini con bronchiolite sono stati condotti in un *setting* di terapia intensiva (McKiernan et al., 2010; Schibler et al., 2011). Tali studi, entrambi retrospettivi, hanno dimostrato una riduzione del tasso di intubazione ed una riduzione del *distress* respiratorio nei bambini sottoposti a supplementazione di O_2 in alti flussi rispetto ai controlli storici. Dalla fine del 2011 compaiono anche i primi studi condotti in un contesto non intensivistico. Un piccolo studio randomizzato controllato (HFNC verso cappa d'ossigeno) condotto in Inghilterra su appena 19 pazienti (Hilliard et al., 2012) ha riportato una migliore ossigenazione nei pazienti sottoposti ad ossigenoterapia con HFNC a 8, 12 e 24 ore, priva peraltro di significato clinico (Saturazione di O2 100% vs 96%, p=0.04). Non è stato valutato invece l'effetto sulla riduzione del *distress* respiratorio, mentre la simile durata di ospedalizzazione e ripresa dell'alimentazione nei due gruppi non può essere considerata attendibile vista la scarsa numerosità del campione. Un altro studio randomizzato controllato più complesso, condotto in un Pronto Soccorso pediatrico americano, ha valutato la somministrazione di adrenalina nebulizzata tramite miscela di ossigeno ed elio, seguita dalla somministrazione della stessa miscela tramite HFNC, rispetto alla somministrazione standard di adrenalina in ossigeno, seguita dalla sola somministrazione di ossigeno tramite HFNC (Kim et al., 2011). Gli autori hanno riscontrato un maggior beneficio della miscela di elio rispetto al solo ossigeno nel migliorare lo *score clinico* a 4 ore (tempo di permanenza in PS), mentre non sono state rilevate differenze in termini di tasso di ospedalizzazione o durata della stessa e nei rientri in PS.
La somministrazione di O_2 tramite alti flussi, entrata nella pratica clinica routinaria per il trattamento dei bambini con bronchiolite moderata-severa che necessitano di supplementazione di ossigeno, sia presso la pediatria di Padova che di Treviso, appare una terapia sicura e promettente. Al momento mancano tuttavia evidenze che ne provino l'efficacia su *outcome* clinicamente rilevanti. La somministrazione di elio tramite HFNC sembra al momento avere un'efficacia sul breve termine di incerto significato clinico e solo ulteriori studi potranno chiarirne l'efficacia in un contesto non intensivistico, dove questa terapia risulta peraltro di non facile esecuzione.

Soluzione salina ipertonica

Negli ultimi anni ha acquisito crescente popolarità l'utilizzo di soluzione salina ipertonica nebulizzata, mentre è ormai assodata l'inefficacia della fisioterapia respiratoria (Roqué I Figuls et al., 2012) ed insufficienti risultano le evidenze disponibili per supportare le inalazioni di vapore (Umoren et al., 2011).
I meccanismi tramite i quali la soluzione ipertonica esplica i suoi effetti terapeutici sono ben spiegati in un recente lavoro degli autori israeliani Mandelberg e Amirav (2010) e consistono principalmente nella facilitazione dell'eliminazione del muco mediante idratazione osmotica, nella riduzione della viscosità delle secrezioni tramite rottura dei legami ionici del gel mucoso e nella riduzione dell'edema delle vie respiratorie. Gli studi relativi all'utilizzo della soluzione ipertonica nebulizzata al 3% nei pazienti con bronchiolite risalgono agli ultimi 10 anni ed hanno incluso pazienti ambulatoriali, afferenti al Pronto Soccorso ed ospedalizzati. Dai recenti lavori di sintesi (Zhang et al., 2011; Morawetz et al., 2011; Ralston, 2011) emerge di fatto una dicotomia nei risultati tra gli studi condotti in pazienti ospedalizzati, che ne dimostrano l'efficacia nel ridurre la durata di ricovero, e gli studi condotti in *setting* di PS, nei quali la soluzione ipertonica non è risultata efficace nel ridurre il tasso di ospedalizzazione, ma solo nel migliorare transitoriamente lo *score* di severità clinica. Questi risultati supportano l'ipotesi che la soluzione ipertonica esplichi la sua azione terapeutica lentamente, se somministrata in dosi ripetute, influenzando gli *outcome* a lungo termine, piuttosto che quelli a breve termine valutabili nel contesto dell'urgenza. Sebbene manchino evidenze forti per raccomandarne l'utilizzo routinario nella terapia della bronchiolite, l'alto profilo di sicurezza, il basso costo e la trascurabile invasività di somministrazione hanno di fatto già portato all'introduzione di tale provvedimento in molte realtà, compreso il nostro Pronto Soccorso pediatrico e reparto d'urgenza, dove si utilizza nei casi di bronchiolite moderata-severa. Un recente lavoro di Ralston e colleghi (Ralston et al., 2010) ne ha infatti dimostrato l'alto profilo di sicurezza, anche quando somministrata come unica soluzione, non confermando precedenti timori che la somministrazione di ipertonica isolata potesse scatenare broncospasmo e dovesse essere somministrata congiuntamente a farmaci broncodilatatori. Un solo studio pubblicato nel 2010 (Al-Ansari et al., 2010; Ralston, 2010) ha valutato l'utilizzo dell'ipertonica al 5% riportandone un buon profilo di sicurezza, un'efficacia superiore alla soluzione fisiologica, ma non all'ipertonica al 3%.

Beta2-agonisti

I risultati di una recente revisione sistematica del gruppo Cochrane (Gadomski et al., 2010), rinforzano le raccomandazioni delle linee guida esistenti, confermando l'inefficacia dei broncodilatatori nella bronchiolite. Dalle evidenze disponibili emerge come non migliorino la saturazione di ossigeno, non riducano il tasso di ospedalizzazione né la sua durata e non influenzino il decorso della malattia. I modesti miglioramenti nello *score* clinico indotti dai broncodilatatori devono essere bilanciati rispetto al rischio di effetti collaterali ed ai costi del trattamento stesso.

Adrenalina

Dalle più recenti evidenze l'adrenalina nebulizzata sembra l'unica opzione farmacologica consigliabile nel trattamento dei pazienti con bronchiolite, avendo dimostrato un effetto positivo nel ridurre i ricoveri a 24 ore dalla valutazione in PS. Nessun effetto benefico è stato invece riportato per l'utilizzo di tale farmaco nei pazienti ospedalizzati (Hartling et al., 2011a; Hartling et al., 2011b; Ralston, 2012).

Steroidi

Anche gli steroidi, sia sistemici che inalatori, sono stati recentemente oggetto di numerosi e rilevanti studi, sintetizzati in due importanti revisioni sistematiche del gruppo Cochrane (Blom et al., 2011; Fernades et al., 2010). I risultati di tali lavori hanno dimostrato che la somministrazione di steroidi, sistemici o inalatori, non è efficace nel ridurre il tasso di ospedalizzazione o la durata della stessa e che l'utilizzo di steroidi inalatori non previene il *wheezing* post-bronchiolite.

Associazione di adrenalina e steroidi

Un importante *trial* muticentrico randomizzato su 800 pazienti con bronchiolite, valutati presso PS pediatrici canadesi e pubblicato sul New England Journal of Medicine nel 2009 (Plint et al., 2009), ha per la prima volta evidenziato un beneficio dell'associazione adrenalina nebulizzata-desametasone orale nel ridurre i ricoveri a distanza di 7 giorni dalla valutazione in PS. Le posologie utilizzate (2 aerosol con 3 ml di adrenalina in soluzione 1:1000 somministrati a distanza di 30 minuti e 1 mg/kg di desametasone somministrato all'ingresso, seguito da 0.6 mg/kg per ulteriori 5 giorni) non hanno portato ad effetti avversi. Tuttavia i dosaggi elevati e prolungati di desametasone in questa fascia d'età sollevano preoccupazioni per i possibili effetti a distanza sullo sviluppo neurocognitivo, soprattutto in mancanza di dati che ne provino la sicurezza sul lungo termine. Tale studio, inoltre, inizialmente non pianificato per dimostrare gli effetti benefici di tale associazione farmacologica, non risulta avere una potenza adeguata per supportare pienamente l'efficacia della combinazione adrenalina-desametasone, tanto che il risultato perde di significatività statistica quando i dati vengono analizzati e controllati per cofattori multipli. Anche le basi fisopatologiche a supporto del beneficio dell'associazione restano discutibili (Ralston, 2012). L'effetto sinergico tra steroidi e beta-agonisti, riportato nella letteratura sull'asma, che si ritiene estrinsecarsi tramite l'*up-regulation* dei recettori beta-adrenergici, troverebbe scarso razionale nel contesto di tale studio, in cui la somministrazione di adrenalina è stata effettuata solo alla prima valutazione, mentre gli effetti sulla riduzione dell'ospedalizzazione sono risultati significativi a 7 giorni dalla stessa.

Le evidenze fino a qui riassunte su broncodilatatori, adrenalina, steroidi e terapia di associazione sono concordi con i risultati della più ampia metanalisi finora condotta sul trattamento della bronchiolite e pubblicata nel British Medical Journal lo scorso anno (Hartling et al., 2011b). Tale lavoro, di alta qualità metodologica, ha incluso 48 studi per un totale di quasi 5000 pazienti e ha valutato l'efficacia di salbutamolo, terbutalina, adrenalina, ipratropio e steroidi sui principali *outcome* clinici, effettuando confronti multipli. Dai risultati è emerso come l'adrenalina risulti l'unico farmaco efficace nel ridurre l'ospedalizzazione a 24 ore dalla valutazione rispetto al placebo, come l'associazione adrenalina-desametasone, valutata dal solo studio precedentemente citato, sembri efficace nel ridurre i ricoveri a distanza di 7 giorni e come non esista alcuna terapia in grado di ridurre la durata di ricovero nei pazienti ospedalizzati.

In sintesi (Tab. II) possiamo concludere che la somministrazione di ossigeno tramite HFNC risulta un supporto ventilatorio sicuro e semplice, che si sta affermando nei reparti d'urgenza e di pediatria generale per il trattamento delle forme moderate-severe di bronchiolite, ma solo ulteriori studi potranno meglio definirne il ruolo e l'efficacia nei pazienti ospedalizzati in un *setting* non intensivistico. Crescenti evidenze supportano la possibile efficacia della soluzione ipertonica nebulizzata nel migliorare la durata di ospedalizzazione ed il decorso clinico della bronchiolite. Tra le terapie farmacologiche l'adrenalina risulta l'unico farmaco consigliabile per i benefici effetti a breve termine nel ridurre l'ospedalizzazione a 24 ore dalla valutazione in PS. Le evidenze relative all'efficacia della terapia di associazione tra adrenalina e desametasone non sono sufficienti per proporre questa terapia come routinaria, e sono necessari ulteriori studi per meglio chiarirne la reale efficacia e gli effetti a lungo termine.

Tabella II.
Opzioni terapeutiche per la bronchiolite e loro impatto nella pratica clinica.

TERAPIA DI SUPPORTO	Risvolti per la pratica clinica	Revisioni sistematiche e metanalsisi	Note
Ossigeno	Cardine della terapia di supporto nei pazienti con $satO_2$<90-92%	Non disponibili	La somministrazione di ossigenoterapia tramite alti flussi umidificati e riscaldati risulta sicura e promettente per il trattamento delle bronchiolite moderate gravi anche in setting non intensivistico
Soluzione ipertonica	Risulta sicura e sembra efficace – Da considerare	Cochrane, 2011 (Zhang et al.)	Sembra più utile se somministrata in dosi ripetute nei pazienti ricoverati
Fisioterapia respiratoria	Inefficace	Cochrane, 2012 (Roqué I Figuls et al.)	
Inalazioni di vapore	Evidenze non sufficienti per valutarne l'efficacia	Cochrane, 2011 (Umoren et al.)	
TERAPIA FARMACOLOGICA			
Broncodilatatori	Non efficaci	Cochrane, 2010 (Gadomski et al.)	
Adrenalina	Efficace nel ridurre i ricoveri a 24 ore dalla valutazione in PS	Cochrane, 2011 (Hartling et al.)	
Steroidi	Non efficaci	Cochrane, 2010 (Fernades et al.) Cochrane, 2011 (Blom et al.)	Inefficacia in acuto di steroidi sistemici ed inalatori. Inefficacia degli steroidi inalatori nella prevenzione del *wheezing* post-bronchiolite
Adrenalina + steroidi	Sembra efficace nel ridurre il tasso di ricoveri a 7 giorni dalla valutazione in PS	BMJ, 2010 (Hartling et al.)	Necessità di ulteriori studi, considerati i dosaggi studiati ed i possibili effetti a distanza

Predittori di infezione severa nel lattante febbrile

Predittori clinici

Le malattie acute febbrili continuano a costituire un problema comune nella pratica ambulatoriale e di PS. Nella grande maggioranza dei casi la malattia sottesa è una infezione autorisolventisi, spesso di origine virale, ma la diagnosi precoce delle seppur più rare infezioni severe continua ad essere una sfida importante per il pediatra. Ciò che attualmente condiziona la rilevanza del problema è il fatto che se da un lato, grazie agli estesi piani vaccinali, le infezioni severe, in particolare quelle invasive come le meningiti e le sepsi, sono in netta diminuzione, dall'altro i bambini vengono portati all'osservazione sempre più precocemente, spesso poche ore dopo l'insorgenza della febbre, quando il quadro di malattia è ancora sfumato. Se quindi l'approccio clinico è "relativamente facile" quando il bambino appare severamente malato, perché obbligatoriamente aggressivo, con pronta esecuzione di esami di laboratorio e colturali, immediato ricovero e pronto avvio della terapia antibiotica, la diagnosi di malattia severa può essere assai difficile quando il bambino si presenta in condizioni generali ancora buone. Forte è diventata pertanto la necessità di capire, in tale situazione, quali siano i segni clinici maggiormente predittivi di gravità.
È del 2010 una revisione sistematica del Lancet che si pone l'obiettivo di dare risposta a tale problema (Van den Bruel et al., 2010). Gli studi inclusi sono 30, nella maggioranza condotti nel *setting* di PS (anche se l'obiettivo iniziale era di ottenere dati applicabili alla pratica ambulatoriale), la prevalenza media di infezioni severe dI 15.4% (comprensiva di batteriemie, sepsi, meningiti, polmoniti, infezioni delle vie urinarie, osteomieliti, celluliti), molto vicina alla nostra pratica clinica di tutti i giorni. I predittori più significativi di infezione severa individuati (*red flags*) sono riassunti in Tabella III. Interessante notare come tra essi siano compresi segni/sintomi importanti quali l'alterazione dello stato di coscienza, i segni meningei, la cianosi, il ritardato riempimento capillare ma anche segni meno specifici e certamente più precoci come la polipnea o la difficoltà di alimentazione, nonché la sensazione clinica del medico e la preoccupazione dei genitori (derivata dal confronto dello stato del bambino rispetto a malattie precedenti).
Un interessante risultato di tale revisione è l'aver dimostrato invece una scarsa accuratezza della scala di Yale nell'escludere infezioni severe. La scala di Yale (basata su 6 parametri: stato di veglia, tipo di pianto, reattività agli stimoli sociali, reazione al dolore, colorito della cute, stato di idratazione) è stata per decenni lo strumento più utilizzato nella valutazione clinica del lattante febbrile (ed in molte realtà lo è tuttora), per la sua dimostrata accuratezza nell'identificare/escludere infezioni severe; va però ricordato che la sua validazione risale ai primi anni '80 quando, prima ancora dell'introduzione del vaccino anti-Haemophilus B, l'incidenza di infezioni severe ed altamente invasive era assai più elevata, il che potrebbe spiegare la sua non più attuale validità.
In linea con tali risultati sono pertanto altri studi che si propongono di individuare e validare nuovi *score* clinici accurati per il riconoscimento precoce delle infezioni severe, *score* inclusivi di parametri clinici tradizionali, prevalentemente centrati sullo stato neurologico come la scala di Yale, ma anche di parametri "più precoci" a carico di cute, circolo e respiro (Thompson et al., 2009, Graig et al., 2010, Brent et al., 2011).
Molte sono le ragioni perché riteniamo questi studi importanti: innanzitutto perché allertano il pediatra sulla difficoltà nella diagnosi di infezione severa, sempre più difficile in un'epoca in cui tali infezioni sono poco frequenti ed il pediatra è meno "allenato" nella loro gestione; poi perché, in una medicina attuale, caratterizzata da un sempre più ampio ricorso ad esami di laboratorio e strumentali, essi valorizzano in maniera importante la valutazione clinica.
A fronte di ciò, nessuno studio dimostra un valore assoluto dei dati clinici, evidenziando come continuino ad esistere di fatto molte situazioni di incertezza.

Tabella III.
Clinical Red Flags per Infezione Severe.

Anamnesi e comportamento	*Likelihood ratio* positive (range)
Alterazione stato di coscienza	22-212
Difficoltà di alimentazione	5-22
Segni meningei	2-3
Circolo, respiro, cute	
Cianosi	2,66-52
Polipnea	1,26-9,78
Rallentato riempimento capillare	2,39-38,80
Rash petecchiale	6,18-83,70
Preoccupazione dei genitori (rispetto a malattie precedenti)	9,30-22
Istinto clinico	16,80-32,70

Da Van den Bruel, 2010.

I *markers* di flogosi

È proprio la necessità di superare l'incertezza clinica che continua a motivare la ricerca di *markers* biologici di flogosi in grado di predire in maniera più accurata la presenza di infezioni severe.
Il *marker* ideale a tal fine dovrebbe possedere un'alta sensibilità, al fine di non perdere nessuna infezione severa, ma anche una buona specificità per non sovratrattare infezioni virali con antibiotici; dovrebbe inoltre possedere caratteristiche biologiche specifiche, quali una rapida cinetica (preferibilmente con un aumento ematico significativo già nelle prime ore di malattia), ed essere di facile esecuzione, permettendo di ottenere risultati in tempi rapidi.
I tre *markers* più utili a tale scopo sono la conta dei Globui Bianchi (GB), la Proteina C Reattiva (PCR) e, più recentemente, la Procalcitonina (PCT). L'accuratezza di tali *markers* nella pratica clinica è stata oggetto di una nostra revisione di Prospettive in Pediatra nel 2009.
Tra i lavori successivi quello che più merita menzione è una revisione sistematica di BMJ, includente 14 studi, tutti condotti nel *setting* di PS in bambini presentatisi per febbre (Van de Bruel et al., 2011). I risultati della revisione evidenziano in maniera più forte quanto già avevamo scritto e cioè che PCR e PCT sono i markers più accurati per l'individuazione di infezione severa; le *likelihood ratio* positive riportate sono per la PCR 2,40-3,79 e per la PCT 1,75-3,11; le *likelihood ratio* negative per PCR 0,25-0,61, per PCT 0,08-0,35 con curve ROC sostanzialmente sovrapponibili, a dimostrazione di una comparabile accuratezza diagnostica. Pressoché nullo invece il valore diagnostico della conta dei GB nell'escludere un'infezione severa e scarso nell'individuarla (*likelihood ratio* positiva: 0,87-2,43).
Un elemento interessante e nuovo (anche se teoricamente atteso) dimostrato in tale revisione dall'analisi delle curve ROC è che se da una lato è calcolabile un generale *best cut-off*, di fatto i *cut-off* ottimali per dimostrare (*rule in*) o escludere (*rule out*) un'infezione severa sono diversi e così calcolati; *to rule in* PCR 80 mg/l, PCT 2ng/mL, *to rule out* PCR 20 mg/l, PCT 0,5ng/m. Sono in linea con tali osservazioni i risultati di un altro studio prospettico di coorte, condotto su 382 bambini 1-36 mesi visti in PS per febbre senza localizzazione, di cui 16% affetti da infezione severa; esso dimostra come l'accuratezza di PCT e PCR vari in relazione al valore misurato; il messaggio per la pratica clinica è che tali *markers* devono essere interpretati non in assoluto ma in relazione al valore ottenuto in ogni singolo paziente (Manzano et al., 2011).

Condividiamo tale messaggio, ribadendo che PCR e PCT sono esami con accuratezza sostanzialmente sovrapponibile al nostro fine; i bassi costi e la facile disponibilità, anche come test rapido, fanno sì che la PCR sia esame di prima scelta, ma la cinetica più rapida della PCT e la sua miglior correlazione con la severità di infezione la mantiene più indicata in specifiche situazioni cliniche.

Box di orientamento

Reidratazione rapida per via endovenosa e trattamento del vomito in corso di gastroenterite acuta

Che cosa si sapeva prima:
Nel bambino con gastroenterite acuta il trattamento del sintomo vomito è tradizionalmente non raccomandato, anche in considerazione degli importanti effetti collaterali dei farmaci antiemetici. Regimi di reidratazione rapida per via endovenosa sono entrati nella pratica clinica, pur senza evidenti prove di efficacia, allo scopo di abbattere i tempi di permanenza in Pronto Soccorso.

Cosa sappiamo adesso:
Sono crescenti le evidenze secondo cui l'utilizzo dell'Ondansetron è efficace nel controllare il vomito acuto in corso di gastroenterite e nel ridurre quindi la necessità di idratazione e di ricovero, a fronte di minimi effetti collaterali. Al contrario studi recenti evidenziano come la reidratazione rapida non porti benefici aggiuntivi rispetto alla reidratazione tradizionale, con aumentata necessità di ricovero.

Quali ricadute sulla pratica clinica:
L'utilizzo dell'Ondansetron è ragionevole quando il vomito costituisce una barriera significativa alla reidratazione orale, prima di scegliere l'approccio endovena. Regimi di idratazione rapida in bambini con disidratazione lieve moderata, emodinamicamente stabili, devono essere evitati.

Evoluzione nella terapia della bronchiolite

Che cosa si sapeva prima:
L'ossigeno è la terapia cardine della bronchiolite. Molti altri farmaci sono stai studiati, con controversi risultati.

Cosa sappiamo adesso:
Sono sempre più consistenti le prove di efficacia a favore di soluzione salina ipertonica nebulizzata e di adrenalina nebulizzata, con impatto per quest'ultima sulla riduzione dei ricoveri, e di ossigeno ad alti flussi. Scarso invece l'impatto clinico di $Beta_2$-agonisti e steroidi, questi ultimi sembrano efficaci in associazione ad adrenalina, ma tale evidenza necessita di conferme.

Quali ricadute sulla pratica clinica:
La nebulizzazione con soluzione fisiologica deve diventare standard di cura. Adrenalina va privilegiata rispetto a $Beta_2$ agonisti nel lattante con bronchiolite severa. L'associazione adrenalina-desametasone necessita di ulteriori valutazioni prima di essere proposta nella pratica clinica. L'ossigenoterapia ad alti flussi risulta una pratica sicura e promettente per i pazienti con bronchiolite moderata-severa ricoverati in reparti non intensivi.

Predittori di infezione severa nel lattante febbrile

Che cosa si sapeva prima:
La diagnosi di infezione batterica severa nel lattante febbrile si è tradizionalmente basata su predittori clinici e di laboratorio singolarmente poco accurati.

Cosa sappiamo adesso:
Recentemente nuove clinical "red flags" per infezione severa sono state individuate e score clinici di rischio sono stati proposti ed internamente validati.
La scala di osservazione di Yale, messa a punto e validata nell'epoca prevaccinale, non si dimostra più adeguata.
Dei "markers" di flogosi la PCR e la PCT si confermano essere i più accurati, con "cut-off" diversi a seconda che l'obiettivo principale sia quello di individuare o di escludere un'infezione severa.

Quali ricadute sulla pratica clinica:
Nell'approccio al lattante e piccolo bambino febbrile l'esame clinico va valorizzato alla ricerca dei segni di allarme di infezione severa (red flags). Quando si utilizzano gli esami di laboratorio, PCR e PCT vanno privilegiate.

Bibliografia

European Board of Paediatrics, European Board of Emergency Medicine. The European Syllabus in Paediatric Emergency Medicine. http//seup.org/pdf/syllabus.pdf.

Klassen TP, Acworth J, Black K, et al. *Pediatric Emergency Research Networks. A global initiative in Pediatric Emergency Medicine.* Pediatric Emergency Care. 2010;26:541-3.

Gastroenterite

DeCamp LR, Byerley JS, Doshi N et al. *Use of antiemetic agents in acute gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis.* Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162:858-65.

** Primo lavoro di revisione sistematica e metaanalisi finalizzata a studiare l'efficacia di tutti i farmaci antiemetici nel vomito da gastroenterite.

Fedorowicz Z, Jagannath VA, Carter B. *Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescent (Review).* Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 9. Art. No.: CD005506.

** Revisione sistematica sull'efficacia dell'Ondansetron nel trattamento del vomito da gastroenterite.

Freedman SB, Parkin PC, Willan AR et al. *Rapid versus standard intravenous rehydration in paediatric gastroenteritis: pragmatic blinded randomised clinical trial.* BMJ. 2011;343:d6976.

** Il più rigoroso RCT tra gli studi di comparazione tra reidratazione rapida e reidratazione standard in pazienti con disidratazione in corso di gastroenterite.

Freedman SB, Steiner MJ, Chan KJ. *Oral ondansetron administration in emergency departments to children with gastroenteritis: an economic analysis.* PLoS Med. 2010;7(10).

Freedman SB, Sivabalasundaram V, Bohn V et al. *The treatment of pediatric gastroenteritis: a comparative analysis of pediatric emergency physicians' practice patterns.* Acad Emerg Med. 2011;18:38-45.

Freedman SB, Adler M, Seshadri R et al. *Oral ondansetron for gastroenteritis in a pediatric emergency department.* N Engl J Med. 2006;354:1698-705.

** Il più consistente e rigoroso RCT sull'uso dell'Ondansetron per via orale nel trattamento del vomito da gastroenterite.

Gorelick MH. *Rapid Intravenous Rehydration In The Emergency Department: A Systematic Review 2002.* PemDatabase.Org.

Guarino A, Albano F, Ashkenazi F et al. *Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Executive Summary.* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2008; 46:619-21.

** Recente lineea guida dell'ESPGAN, ampiamente corredata di evidenze, sul trattamento della gastroenterite nei paesi sviluppati.

Karpas A, Finkelstein M, Reid S. *Parental preference for rehydration method for children in the emergency department.* Pediatr Emerg Care. 2009;25:301-6.

Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. *Mortality after fluid bolus in African children with severe infection.* N Engl J Med. 2011;364:2483-95.

Nager AL, Wang VJ. *Comparison of ultrarapid and rapid intravenous hydration in pediatric patients with dehydration.* Am J Emerg Med. 2010;28:123-9.

Pfeil N, Uhlig U, Kostev K et al. *Antiemetic medications in children with presumed infectious gastroenteritis-pharmacoepidemiology in Europe and Northern America.* J Pediatr. 2008;153:659-62, 662.e1-3.

Powell CVE, Priestley SJ. Young S et al. *Randomized Clinical Trial of Rapid Versus 24-Hour Rehydration for Children With Acute Gastroenteritis.* Pediatrics 2011;128;e771.

Ramsook, Sahagun-Carreon I, Kozinetz CA et al. *A randomized clinical trial comparing oral ondansetron with placebo in children with vomiting from acute gastroenteritis.* Ann Emerg Med. 2002;39:34.

Reeves JJ, Shannon MW, Fleisher GR. *Ondansetron decreases vomiting associated with acute gastroenteritis: a randomized, controlled trial.* Pediatrics. 2002;109e62.

Roslund G, Hepps TS, McQuillen KK. *The role of oral ondansetron in children with vomiting as a result of acute gastritis/gastroenteritis who have failed oral rehydration therapy: a randomized controlled trial.* Ann Emerg Med. 2008;52:22-9.

Stork CM, Brown KM, Reilly TH et al. *Emergency department treatment of viral gastritis using intravenous ondansetron or dexamethasone in children.* Acad Emerg Med. 2006;13:1027-33.

Sturm JJ, Hirsh DA, Schweickert A et al. *Ondansetron use in the pediatric emergency department and effects on hospitalization and return rates: are we masking alternative diagnoses?* Ann Emerg Med. 2010;55(5):415-22.

Bronchiolite

Al-Ansari K, Sakran M, Davidson BL, et al. *Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants.* J Pediatr. 2010;157:630-4.

Blom DJ, Ermers M, Bont L, et al. *WITHDRAWN: Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing.* Cochrane Database Syst Rev. 2011.

** Revisione sistematica e metanalisi di elevata qualità metodologica che sintetizza le recenti evidenze sull'efficacia degli steroidi inalatori nella prevenzione del *wheezing* post-bronchiolite.

Donlan M, Fontela PS, Puligandla PS. *Use of continuous positive airway pressure (CPAP) in acute viral bronchiolitis: a systematic review.* Pediatr Pulmonol. 2011;46:736-46.

Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, et al. *Research in high flow therapy: mechanisms of action.* Respir Med. 2009;103:1400-5.

* Interessante lavoro che spiega i meccanismi alla base dell'azione della tecnica di somministrazione di alti flussi d'aria ed ossigeno riscaldati ed umidificati.

Fernandes RM, Bialy LM, Vandermeer B, et al. *Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children.* Cochrane Database Syst Rev. 2010.

** Revisione sistematica e metanalisi di elevata qualità metodologica che sintetizza le recenti evidenze sull'efficacia degli steroidi nel trattamento della bronchiolite.

Gadomski AM, Brower M. *Bronchodilators for bronchiolitis.* Cochrane Database Syst Rev. 2010.

** Revisione sistematica e metanalisi di elevata qualità metodologica che sintetizza le recenti evidenze sull'efficacia dei broncodilatatori nel trattamento della bronchiolite.

Hartling L, Bialy LM, Vandermeer B, et al. *Epinephrine for bronchiolitis.* Cochrane Database Syst Rev. 2011a.

** Revisione sistematica e metanalisi di elevata qualità metodologica che sintetizza le recenti evidenze sull'efficacia dell'adrenalina nel trattamento della bronchiolite.

Hartling L, Fernandes RM, Bialy L, et al. *Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis.* BMJ 2011b.

** La più ampia metanalisi di alta qualità metodologica finora condotta sulla valutazione dell'efficacia di salbutamolo, terbutalina, adrenalina, ipratropio e steroidi nel trattamento della bronchiolite, effettuando confronti multipli per i principali *outcome* clinici.

Hilliard TN, Archer N, Laura H, et al. Pilot study of vapotherm oxygen delivery in moderately severe bronchiolitis. Arch Dis Child. 2012;97:182-3.

Kim IK, Phrampus E, Sikes K, et al. *Helium-oxygen therapy for infants with bronchiolitis: a randomized controlled trial.* Arch Pediatr Adolesc Med. 201;165:1115-22.

Mandelberg A, Amirav I. *Hypertonic saline or high volume normal saline for viral bronchiolitis: mechanisms and rationale.* Pediatr Pulmonol. 2010;45:36-40.

** Interessante lavoro che espone nel dettaglio i possibili meccanismi alla base dell'effetto benefico che la soluzione ipertonica sembra esercitare nei pazienti con bronchiolite.

McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, et al. *High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis.* J Pediatr. 2010;156:634-8.

Morawetz D, Cheah E, Barton R, et al. *Is nebulised hypertonic saline useful as an adjunctive treatment for acute bronchiolitis in infants and children less than 24 months of age?* J Paediatr Child Health. 2011;47:922-6.

Plint AC, Johnson DW, Patel H, et al. *Pediatric Emergency Research Canada (PERC). Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis.* N Engl J Med. 2009;360:2079-89.

** Studio multicentrico randomizzato controllato sul oltre 800 pazienti valutati per bronchiolite presso i pronti soccorsi pediatrici canadesi e che per la prima volta ha evidenziato un'efficazia della terapia di associazione adrenalina-desametasone.

Ralston S, Hill V, Martinez M. *Nebulized hypertonic saline without adjunctive bronchodilators for children with bronchiolitis.* Pediatrics. 2010;126:e520-5.

Ralston S. *Repeated dosing of nebulised 5% saline improves respiratory scores in inpatients with mild to moderate bronchiolitis at 48 h.* Evid Based Med. 2011;16:82-3.

Ralston S. *Epinephrine for acute bronchiolitis, but not steroids alone, reduces hospital admissions.* Evid Based Med. 2012;17:12-3.

* Interessante commento alla revsione sistematica di Hartling e colleghi pubblicata sul BMJ.

Roqué I Figuls M, Giné-Garriga M, et al. *Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old.* Cochrane Database Syst Rev. 2012.

Schibler A, Pham TM, Dunster KR, et al. *Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery.* Intensive Care Med. 2011;37:847-52.

Schuh S. *Update on management of bronchiolitis.* Curr Opin Pediatr. 2011;23:110-4.

* Revisione narrativa che presenta in modo chiaro lo stato dell'arte sulle terapia della bronchiolite.

Umoren R, Odey F, Meremikwu MM. *Steam inhalation or humidified oxygen for acute bronchiolitis in children up to three years of age.* Cochrane Database Syst Rev. 2011.

Wright M, Piedimonte G. *Respiratory syncytial virus prevention and therapy: past, present, and future.* Pediatr Pulmonol. 2011;46:324-47.

* Estesa revisione sull'evoluzione delle conoscenze e le prospettive future dell'infezione da RSV.

Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, et al. *Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants.* Cochrane Database Syst Rev. 2011.

** Revisione sistematica e metanalisi di elevata qualità metodologica che sintetizza le recenti evidenze sull'efficacia della soluzione salina ipertonica nebulizzata nel trattamento della bronchiolite.

Infezioni severe

Brent AJ, Lakhanpaul M, Thompson M, et al. *Risk score to stratify children with suspected serious bacterial infection: observational cohort study.* Arch Dis Child. 2011;96(4):361-7.

Craig JC, Williams GJ, Jones M, et al. *The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses.* BMJ. 2010;340:c1594.

** Il più ampio studio prospettico di coorte volto a sviluppare e validare modelli predittivi di infezione severa.

Manzano S, Bailey B, Gervaix A, et al. *Markers for bacterial infection in children with fever without source.* Arch Dis Child. 2011;96(5):440-6.

** Ampio studio prospettico di coorte che valuta l'accuratezza di PCR e PCT per *cut-off* diversi.

Thompson M, Coad N, Harnden A, et al. *How well do vital signs identify children with serious infections in paediatric emergency care?* Arch Dis Child. 2009;94(11):888-93.

Van den Bruel A, Haj-Hassan T, Thompson M, et al. *Diagnostic value of clinical features at presentation to identify serious infection in children in developed countries: a systematic review.* Lancet. 2010;375(9717):834-45.

** Revisione sistematica di elevata qualità metodologica finalizzata ad individuare i predittori clinici di infezione severa.

Van den Bruel A, Thompson MJ, Haj-Hassan T, et al. *Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review.* BMJ. 2011;342:d3082.

** Revisione sistematica di elevata qualità metodologica finalizzata a collezionare tutte le evidenze riguardanti il valore degli esami di laboratorio nella diagnosi di infezione severa.

Corrispondenza

Liviana Da Dalt, Unità di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale Ca' Foncello, Piazza Ospedale 1, 31100 Treviso. Tel. +39 0422-322274/2263. Cell. 335-499323. E-mail: dadalt@pediatria.unipd.it

Trauma cranico minore: aggiornamenti nell'approccio diagnostico

Silvia Bressan*, Liviana Da Dalt**
**Pronto Soccorso Pediatrico, Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale-Università, Padova*
***Unità di Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale Ca' Foncello, Azienda ULSS 9, Treviso*

Sommario

Il trauma cranico minore rimane uno dei più frequenti motivi di accesso al Pronto Soccorso pediatrico. La letteratura degli ultimi anni ha apportato importanti contributi di elevato spessore scientifico e studi di revisione sistematica destinati ad avere un importante risvolto per la pratica clinica e per la ricerca futura. Tra gli studi primari, il lavoro pubblicato nel 2009 ad opera del *network* di ricerca americano in pediatria d'urgenza (PECARN), è sicuramente il più rilevante, per aver per la prima volta derivato e validato prospetticamente accurati algoritmi diagnostici sul più ampio campione di bambini con trauma cranico minore. Tale studio, fonte di dati di elevata qualità e basati sull'evidenza, utili ad individuare i pazienti a bassissimo rischio di lesione intracranica per i quali la TAC cerebrale può essere risparmiata con sicurezza, è destinato ad essere una pietra miliare nella storia della letteratura su questo tema. Alcuni risultati preliminari suggeriscono il possibile utilizzo di strumenti diagnostici non invasivi e non irradianti, quali l'ecografia (del cranio per l'identificazione delle fratture o transfontanellare nei lattanti) e strumenti portatili a raggi infrarossi (per l'individuazione di raccolte ematiche sottotecali), come ausili per una migliore definizione del rischio di lesione intracranica. L'utilizzo di tali metodiche dovrà essere oggetto di studi futuri, così come la validazione delle *prediction rules* elaborate in ambito pediatrico e la valutazione dell'implementazione di linee guida, di strumenti decisionali derivanti dalle *clinical prediction rules* e di strategie diagnostiche combinate nella pratica clinica, unitamente ad analisi costo-efficacia. Uno sforzo comune dovrà essere compiuto dai ricercatori dedicati al trauma cranico minore per uniformare i criteri di inclusione e la definizione degli *outcome* nella ricerca futura, per superare la presente forte eterogeneità della letteratura esistente e permettere un miglior confronto, nonché una sintesi dei risultati dei diversi studi.

Summary

Among chidren minor head injury remains one of the most common reasons of referral to emergency department. In the last few years many relevant scientific contributions, including systematic reviews, which will impact future practice and research, were published. Of these, the most relevant way published in 2009 by the North-American research network in Pediatric Emergency Medicine (PECARN), which for the first time prospectively derived and validated accurate diagnostic algorithms on the largest sample of children with minor head injury. This landmark paper of the literature provides high-quality evidence based data that help clinicians to identify those children at very low risk of traumatic brain injury, who can be safely discharged without undergoing a CT scan. Preliminary data are available on the usefulness of non-invasive, non-radiating diagnostic tests such as ultrasound (of the head for skull fracture detection or transfontanellar ultrasound in infants) and handheld infrared devices (for detection of intracranial haematomas) as tools to improve risk assessment for traumatic brain injury. The evaluation of these tests in clinical practice, as well as larger validation of pediatric clinical prediction rules, assessment of the implementation of guidelines, of decision tools and diagnosic strategies in clinical practice and cost-effectiveness analysis should be the main goals of future clinical research. A common effort should be made to assure consistency of inclusion criteria and outcome definitions, in order to overcome the current wide heterogeneity of existing studies and to allow for a better comparison and synthesis of the results.

Introduzione

Il trauma cranico rimane uno dei più frequenti motivi d'accesso al Pronto Soccorso pediatrico. Oltre il 90% dei bambini che vengono condotti in Pronto Soccorso per trauma cranico presenta un trauma cranico minore (TCM). Pur non essendovi in letteratura una definizione univoca di TCM vi è concordanza nel considerare un normale stato di coscienza al momento della valutazione medica, espresso come un Glasgow Coma Scale (GCS) ≥ 13 secondo alcuni autori o ≥ 14 secondo altri, quale principale elemento distintivo rispetto ai traumi cranici definiti maggiori.

La definizione dell'Accademia Americana di Pediatria che risale all'anno 1999 (American Academy of Pediatrics, 1999) riporta i seguenti segni e sintomi come caratteristici del trauma cranico minore: normale stato di coscienza, assenza di anomalie neurologiche o di segni neurologici focali, assenza di evidenti segni clinici di frattura della base o di frattura complicata della volta, ed eventuale presenza, nel periodo immediatamente successivo al trauma, di perdita di coscienza o letargia transitorie, vomito o cefalea o breve convulsione.

I bambini con TCM presentano un rischio di lesione intracranica < 5% (Kuppermann et al., 2009), tuttavia l'esito potenzialmente fatale o invalidante che ne può conseguire ne impone un'accurata valutazione. Il *gold standard* per l'identificazione di lesione intracranica rimane la TAC cerebrale. La decisione di eseguire tale esame deve essere tuttavia particolarmente ponderata in età pediatrica per il maggior rischio radiante che comporta, rispetto all'età adulta, in termini di conseguente insorgenza di neoplasie a distanza. Tale rischio deriva dalla maggior sensibilità al danno radiante dei tessuti in via di sviluppo e dalla più lunga prospettiva di vita dei bambini rispetto agli adulti (Brenner et al., 2007; Klig et al., 2010; Pearce et al., 2012). Non bisogna dimenticare infine che i pazienti più piccoli e/o non collaboranti necessitano di sedazione per la corretta esecuzione dell'indagine neuroradiologica, con i potenziali rischi che ne conseguono. Risulta perciò evidente come sia importante selezionare con attenzione i pazienti da sottoporre

Tabella I.

Sintesi dei risultati delle *clinical prediction rules* sul trauma cranico minore degli ultimi dieci anni.

Autore	*Setting*	Dimensioni campione	Età (anni)	Età < 2 aa %	Tipologia di TC considerato	*Outcome* Considerati	GCS %	TAC Cerebrale %	Lesioni alla TAC cerebrale % §	Intervento NCH %
Greenes et al., 2001	1 PSP di 3° livello (USA)	N=422	0-2	100	TC asintomatico	Fratture craniche alla TAC o all'RX cranio e lesioni intracraniche alla TAC	NA	18	3	0.2
Palchak et al., 2003	1 PSP in un trauma center di 1° livello (USA)	N=2043	0-18	16.5	TC non trivial	- Lesione intracranica con necessità di intervento (105/2043 pz) - Qualsiasi lesione intracranica alla TC (98/1271 pz)	≥14:91	62	7.7	1.4
Haydel et al., 2003	1 PS in un trauma center di 1° livello (USA)	N=175	5-17	0	TCM non trivial + PDC	- Lesioni intracraniche identificate alla TAC - Necessità di intervento NCH o medico nei pazienti con lesione intracranica alla TAC	15:100	100	8	0.6
Oman et al., 2006	21 PS (USA)	N=1666	0-18	12.5	TC di qualsiasi severità	- Lesioni intracraniche clinicamente rile vanti (non incluse tutte le lesioni evidenziate alla TAC)	15:6.8	100	8.3	ND
Dunning et al., 2006	3 PSP, 3 PS universitari 4 PS di ospedali generali (Inghilterra)	N=22.772	0-16	27.3	TC di qualsiasi severità	- Lesioni intracraniche clinicamente significative (decesso, necessità di intervento neurochirurgico, anormalità alla TAC)	15:96.6 14:1 13:0.4	3.3	1.2	0.6
Da Dalt et al., 2006	5 PSP di 3° livello (Italia)	N=3086	0-16	37	TC non penetrante di qualsiasi severità	- Lesione intracranica alla TAC o morte per lesione intracranica	≥ 14:98.7	2.6	0.6	0.2
Sun et al., 2007	21 PS (USA)	N=1666	0-18	12.5	TC di qualsiasi severità	- Lesioni intracraniche clinicamente significative (necessità di intervento NCH, rapido deterioramento clinico o significative sequele neurologiche a distanza)		100	8.3	ND
Atabaki et al., 2008	4 PSP con trauma center di 1° livello (USA)	N=1000	0-21	18.8	TCM (GCS 13-15+LOC or amnesia)	- Lesioni intracraniche alla TAC con necessità di intervento NCH	15:85.2	100	6.5	0.6
Kupperman et al., 2009 (PEACARN)	25 PSP (USA)	N=42412 Derivation set N=33785 Validation set N=8627	0-18	25	TCM (GCS 14-15)	- Lesioni intracraniche clinicamente significative (decesso, necessità di intervento neurochirurgico, intubazione >24 ore per la lesione intracranica, ricovero ≥ 2 notti per riscontro di lesione intracranica alla TAC)	15:97	35.3	5.2 lesioni alla TAC sul totale delle TAC eseguite 0.9 lesioni clinicamente siginificative sulla popolazione totale	0.1
Osmond et al., 2010 (PERC)	10 Dipartimenti di Pediatria Universitari (Canada)	N=3866	0-16	ND	TCM (GCS 13-15 + PDC/ amnesia/ disorientamento/ vomito persistente/ Irritabilità)	Necessità di intervento NCH; lesione intracranica alla TAC cerebrale	15:90.2 14:7.3 13:2.5	52.8	4.1	0.6

§ rispetto al totale della popolazione

TC= trauma cranico; TCM= trauma cranico minore; PSP= Pronto Soccorso Pediatrico; ND= non disponible; PDC= perdita di coscienza; NCH=neurochirugico

a TAC cerebrale, bilanciando accuratamente il potenziale pericolo derivante da un'eventuale lesione intracranica da un lato ed il rischio radiante ed eventualmente associato all'utilizzo di farmaci sedativi dall'altro.
Sulla base di queste premesse e della crescente letteratura che negli anni ha cercato di rispondere alla necessità di individuare predittori clinici accurati per identificare i bambini a maggior rischio di lesione intracranica da sottoporre a TAC cerebrale, questo argomento era stato precedentemente oggetto di una revisione di aggiornamento pubblicata nel 2008 su questa stessa rivista dal nostro gruppo (Da Dalt et al., 2008). Gli studi prospettici condotti su ampie casistiche, pubblicati dagli anni 2000 e riassunti nel nostro precedente lavoro, avevano apportato evidenze sempre più consistenti sull'accuratezza di predittori clinici di lesione quali alterazione dello stato di coscienza, segni di frattura, in particolare ematoma dello scalpo nei bambini di età inferiore ai 2 anni, perdita di coscienza/amnesia/convulsioni, tali da considerarsi indicazioni all'esecuzione di una TAC cerebrale in urgenza e/o alla prolungata osservazione clinica.
A distanza di pochi anni, la pubblicazione di contributi di elevato spessore scientifico, destinati ad avere un forte impatto sulla pratica clinica, impone una nuova revisione di aggiornamento sul tema del trauma cranico minore in età pediatrica.

Modalità della revisione

Per il presente lavoro la ricerca bibiliografica principale è stata condotta in banche dati di linee guida (SIGN, CMA infobase, National Guidelines Clearinghouse, New Zeland Guidelines Group), in database generici (Tripdatabase), in PubMed consultando la bancadati Medline. Le stringhe di ricerca utilizzate sono state: 1) "Head Injuries, closed"[MESH]; 2) "Minor head trauma"[Text] OR "Mild Head trauma"[Text] OR "Minor Head injury"[Text] OR "Mild Head injury"[Text]. Sono stati applicati limiti inerenti l'età della popolazione (*all child: 0-18 years*), la data di pubblicazione degli articoli (*publication date from 2009 to 2012*), la lingua (*English language*).

Le conoscenze degli ultimi anni

Al luglio del 2009 risale la prima revisione sistematica che ha analizzato le *clinical prediction rules*, ovvero l'insieme di predittori clinici significativi per lesione intracranica, pubblicate in letteratura relativamente ai pazienti pediatrici con trauma cranico minore (Maguire et al., 2009). Tale lavoro ha individuato 8 studi rispondenti a specifici requisiti di qualità metodologica, le cui caratteristiche sono riportate in **Tabella I**, unitamente a quelle dei due studi successivi alla pubblicazione della revisione stessa (Kuppermann et al., 2009; Osmond et al., 2010). Le diverse *clinical prediction rules* sono invece riassunte in **Tabella II**.
Dall'analisi della revisione sistematica è emersa una notevole variabilità dei diversi studi in termini di popolazione inclusa (alcuni lavori comprendenti anche bambini con traumi severi), degli *outcome* considerati, della qualità metodologica ed accuratezza delle *clinical prediction rules*. Ne è conseguita l'impossibilità di effettuare una metanalisi globale dei relativi risultati ed ottenere quindi migliori evidenze utili per la pratica clinica. Lo stesso lavoro ha enfatizzato come nessuna delle *clinical prediction rules* fosse stata validata in una popolazione diversa da quella di derivazione e come vi fosse la necessità di uno strumento clinico specifico ed accurato per i bambini più piccoli, di età inferiore ai due anni, per le caratteristiche costituzionali e cognitive tipiche di quest'età.

Tabella II.
Sintesi dei predittori delle *clinical prediction rules* analizzate.

PREDITTORI DI LESIONE INTRACRANICA	Greenes 2001	Heydell 2003*	PaltchacK 2003	Oman 2006	Dunning 2006°°	Da Dalt 2006	Sun 2007	Atabaki 2008§	Kupperman 2009	Osmond 2010
Alterazione stato di coscienza	(inclusi solo asintomatici)	+	+ GCS <15	+ GCS <15	+ GCS <14	+ GCS <15	+ GCS <15	+ GCS <15	+ GCS <15	+ GCS <15
Segni neurologici focali				+	+	+				
Segni di frattura della base			+	+	+	+	+	+	+	+
Ematoma dello scalpo (< 2 aa) o di segni di frattura della volta	+		+	+	+	+	+	+	+	+
PDC/amnesia		+		+	+	+			+	
Vomito persistente		+	+	+	+ (≥3)		+		+	
Comportamenti anomali				+				+	+	+ #
Cefalea		+	+			+	+		+	+
Convulsioni		+			+					
Dinamica ad alta energia **					+			+	+	+
Discoagulopatie				+						
Sospetto maltrattamento					+					

* Tra i criteri della *clinical prediction rule* di Heydell e colleghi compaiono anche: intossicazione da alcool e droghe o segni di trauma sopra le clavicole; in tale studio sono inoltre inclusi solo pazienti con GCS di 15 poiché gli autori ritengono un GCS < 15 un'indicazione alla TAC cerebrale.
°° GCS < 15 sotto l'anno d'età; tra i criteri è inclusa anche la sonnolenza.
§ Tra i criteri della *clinical prediction rule* di Atabaki e colleghi compaiono anche: alterazioni dello stato di coscienza, veritigini-capogiro-stordimento, deficit del sensorio.
# Irritabilità all'esame obiettivo per i bambini d'età < 2 anni.
** incidente stradale a velocità >40 km/h-come pedone, ciclista o passeggero- o caduta da >3m o trauma da proiettile o corpo contundente ad alta energia per Dunning; trauma in bicletta per Atabaki; v figura 1 per Kupperman; scontro tra veicoli motorizzati o cadute da >3m o 5 scalini o da bicicletta senza caschetto protettivo per Osmond.

I più recenti studi dei *network* di ricerca nordamericani

La ricerca in pediatria d'urgenza in Canada e negli Stati Uniti si è da anni organizzata in una rete interconnessa e ben strutturata, a coordinamento nazionale, per favorire la cooperazione tra i diversi pronto soccorsi pediatrici ed ottenere grandi quantità di dati di buona qualità, che permettano di produrre le migliori evidenze scientifiche per rispondere ai quesiti clinici ancora aperti. Per questo è nato in Canada il "Pediatric Emergency Research Canada" (PERC) nel 1995 (http://perc.srv.ualberta.ca/) e negli Stati Uniti il "Pediatric Emergency Care Applied Research Network" (PECARN) nel 2001 (PECARN, 2003).

Lo studio sul trauma cranico minore ad opera del PECARN e pubblicato sulla prestigiosa rivista Lancet nel 2009 (Kuppermann et al., 2009; Parkin et al., 2009) ha fornito le migliori evidenze disponibili sull'approccio ai bambini con TCM relativamente all'esecuzione della TAC cerebrale e può essere definito una pietra miliare della letteratura sull'approccio diagnostico a questi pazienti.

Tale studio prospettico multicentrico di elevata qualità metodologica, condotto su oltre 40.000 bambini di età inferiore ai 18 anni con TCM, definito come GCS ≥14 (con esclusione dei casi di traumi banali), ha permesso di derivare e validare *clinical prediction rules* distinte per bambini di età inferiore e superiore ai 2 anni di vita, colmando il vuoto scientifico identificato dalla revisione sistematica del 2009 (Maguire et al., 2009). Una sintesi delle caratteristiche dello studio e della relativa *clinical prediction rule* è riportata in **Tabella I e II**.

Kuppermann e colleghi hanno proposto algoritmi diagnostici altamente accurati nell'identificare i bambini a bassissimo rischio di lesione intracranica clinicamente significativa (**Fig. 1**). Nella popolazione di derivazione i valori predittivi negativi sono risultati pari a 99,9% e 99,95% per i bambini di età minore e maggiore a 2 anni e i *Likelihood Ratio* negativi pari a 0,03 e 0,06 rispettivamente. Le stesse misure di accuratezza diagnostica nella popolazione di validazione hanno mostrato valori di 100% e 99,95% per i bambini di età minore e maggiore a 2 anni e 0,00 e 0,05 rispettivamente. Per ogni gruppo di rischio (alto, intermedio e basso) vengono inoltre forniti i dati sulla prevalenza di lesione intracranica, riportando una stima quantitativa del rischio (**Fig. 1**).

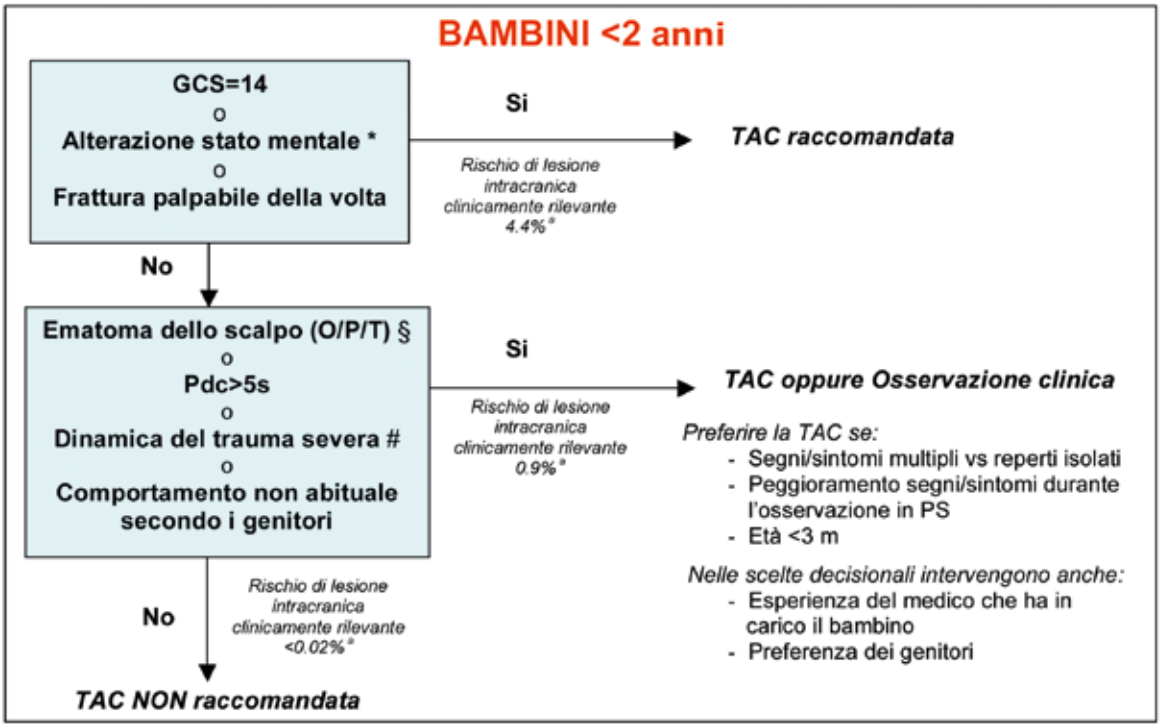
Un altro punto di forza dello studio è costituito dalla scelta dell'*outcome*, che non si limita all'identificazione di lesione intracranica alla TAC cerebrale, ma viene definito come lesione intracranica clinicamente rilevante che include morte o necessità di intervento neurochirurgico o intubazione superiore alle 24 ore o ospedalizzazione di almeno 2 notti, come conseguenza di lesione intracranica traumatica. L'*outcome* così definito rappresenta una misura particolarmente rilevante al fine del processo decisionale e della successiva gestione del paziente nella pratica clinica, permettendo di superare l'imperfetta specificità e sensibilità della TAC. Pur essendo l'indagine di riferimento per la rapida identificazione delle lesioni intracraniche, la TAC può evidenziare reperti minori (quali fratture non complicate) o reperti non correlati al trauma, la cui gestione in acuto si limita ad un breve periodo di osservazione clinica. Al contrario la TAC può non identificare lesioni rilevabili con altre metodiche diagnostiche, che possono determinare anche ospedalizzazione prolungata, più rilevante dal punto di vista clinico.

Circa metà della popolazione dello studio del PECARN è rientrata nella categoria di basso rischio, sia per la fascia d'età inferiore ai 2 anni sia per i bambini di età superiore. Nei pazienti a basso rischio l'incidenza di lesioni intracraniche clinicamente significative inizialmente misconosciute è risultata pari a 0,02% per i bambini < 2 anni e 0,05% in quelli > 2 anni. Nessuno dei pazienti con mancata diagnosi di lesione intracranica alla valutazione iniziale ha necessitato di intervento neurochirurgico. Questa bassissima percentuale di lesioni intracraniche inizialmente misconosciute rispecchia l'elevata qualità dello strumento diagnostico prodotto nella fase di derivazione e l'elevata sensibilità e valore predittivo negativo confermata nella fase di validazione. Nella popolazione in studio (in cui la percentuale di esecuzione di TAC era pari al 35%) l'applicazione dello strumento decisionale elaborato avrebbe portato al risparmio di TAC cerebrale nel 25% dei bambini inferiori ai 2 anni d'età e nel 20% in quelli d'età superiore.

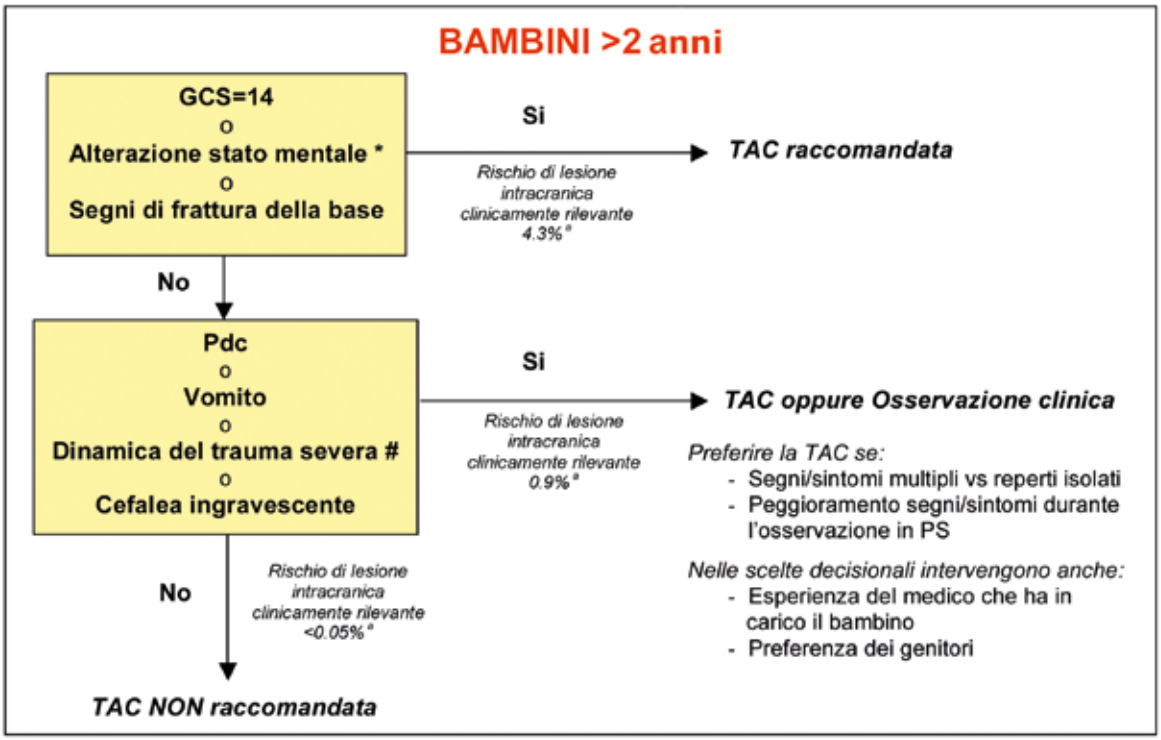
Un ultimo studio pubblicato l'anno successivo ad opera del PERC, ha elaborato una *prediction rule*, chiamata *CATCH rule* (Osmond et al., 2010), su 3866 pazienti di età inferiore ai 16 anni arruolati prospetticamente in 10 centri pediatrici universitari canadesi. La definizione di TCM adottata dagli Autori ha portato all'inclusione di una popolazione più selezionata di pazienti, rispondenti a tutti i seguenti criteri: GCS≥13, perdita di coscienza, amnesia post-traumatica, disorientamento, vomito (≥ 2 episodi) ed irritabilità persistente alla valutazione obiettiva. Le caratteristiche dello studio e i criteri della *clinical prediction rule* sono sintetizzate in **Tabella I e II**.

Secondo la *CATCH rule* la TAC cerebrale è indicata in presenza di almeno uno dei criteri di alto rischio, che identificano i pazienti con necessità di intervento neurochirurgico (GCS < 15 a due ore dal trauma, sospetto di frattura cranica esposta o depressa, storia di cefalea ingravescente, irritabilità alla valutazione obiettiva) o uno dei criteri di medio rischio, che identificano i pazienti con presenza di lesione intracranica alla TAC cerebrale (segni di frattura della base, esteso ematoma dello scalpo di consistenza molle, dinamica ad alta energia). I criteri di alto rischio hanno dimostrato una sensibilità del 100% nell'identificare la necessità di intervento neurochirurgico, determinando una percentuale di esecuzione di TAC del 30%. Lievemente inferiore è risultata la sensibilità dei criteri a rischio intermedio, pari al 98%, nell'identificare la presenza di lesione intracranica alla TAC cerebrale, con una percentuale di esecuzione di TAC predetta pari al 52%. Seppur derivata secondo elevati standard metodologici e dotata di buona accuratezza la *CATCH rule*, per il numero inferiore di pazienti e la selezione degli stessi, nonché per la mancanza di validazione e di differenziazione di criteri per i bambini più piccoli, non appare al momento superiore agli algoritmi proposti dallo studio di Kuppermann, che risultano strumenti più utili per la pratica clinica.

Una seconda più recente revisione sistematica pubblicata lo scorso anno (Pickering et al., 2011) ha analizzato le *clinical prediction rules* sviluppate nell'ambito del trauma cranico minore in età pediatrica, incluse le due più recenti pubblicate ad opera dei succitati *network* di ricerca nordamericani. Questa più estesa revisione sistematica, che ha incluso la ricerca di studi pubblicati fino a marzo 2010, ha individuato 16 studi rappresentanti 14 coorti di pazienti, per un totale di circa 80.000 soggetti. Rispetto alla precedente revisione sono risultate 4 le *rules* validate in popolazioni diverse da quelle di origine. Oltre alla validazione prospettica effettuata nello studio del PECARN (Kuppermann et al., 2009), la *CHALICE rule* (Dunning et al., 2006), la *NEXUS II rule* (Oman et al., 2006) e la *UCD rule* (Palchack et al., 2003) sono state tutte retrospettivamente validate su un campione di circa 500 bambini finlandesi, dal quale è stata inoltre derivata una *prediction rule* separata (Klemetti et al., 2009). Ancora una volta la marcata eterogeneità degli studi riconducibile ai diversi criteri di inclusione e alla definizione degli *outcome* ha impedito di poter eseguire una metanalisi dei risultati, rendendo difficoltosa per il clinico l'interpretazione dell'esistente letteratura. La revisione evidenzia



* = agitazione, sonnolenza, domande ripetitive, risposta rallentata nella comunicazione verbale
\# = incidenti stradali:
incidente d'auto/motoveicolo con espulsione del paziente, morte di un altro passeggero o ribaltamento del mezzo; incidente pedone o ciclista senza casco protettivo contro veicolo motorizzato;
cadute da più di 1 m
§ = ematoma occipitale/parietale/temporale



* = agitazione, sonnolenza, domande ripetitive, risposta rallentata nella comunicazione verbale
\# = incidenti stradali:
incidente d'auto/motoveicolo con espulsione del paziente, morte di un altro passeggero o ribaltamento del mezzo; incidente pedone o ciclista senza casco protettivo contro veicolo motorizzato;
cadute da più di 1.5 m

Figura 1.
Algoritmi diagnostici proposti dallo studio del PECARN per i bambini di età superiore ed inferiore ai 2 anni.

come permanga una mancanza di robusta validazione delle *rules* disponibili e come si sia affermato negli studi più recenti l'utilizzo di *outcome* clinicamente rilevanti incentrati sull'aspetto più globale delle cure del paziente, rispetto alla semplice identificazione della lesione intracranica alla TAC cerebrale, *outcome* prevalente nei primi studi. Gli autori auspicano, inoltre, che i futuri sforzi della ricerca sull'argomento siano mirati a definire criteri comuni di inclusione e conduzione degli studi, nonché misure di esito comuni e condivise, al fine di facilitare il confronto degli studi e di promuovere la validazione delle diverse *rules*.

Un studio successivo ha pubblicato i risultati della validazione retrospettiva della *CHALICE rule* di Dunning e colleghi (Dunning et al., 2006), su un campione di 1065 pazienti di età <16 anni, con trauma cranico di qualsiasi severità afferiti presso il *Royal Children's Hospital di Melbourne* (Crowe et al., 2010). Dai risultati è emerso come l'applicazione della *CHALICE rule* avrebbe aumentato la percentuale di TAC richieste dal 19 al 46%, comportando un aumento dell'esposizione radiante e dell'utilizzo della sedazione nella popolazione in studio, con limitato beneficio in termini di mancate diagnosi di lesione intracranica alla valutazione iniziale (avvenuta nell'1.3% dei pazienti rispondenti ai criteri CHALICE non sottoposti a TAC cerebrale all'ingresso e sottoposti ad indagine neuroradiologica in seguito a rientro per persistenza dei sintomi). Nessuno di tali pazienti ha peraltro necessitato di intervento neurochirugico.

Successive elaborazioni dei dati ricavati dallo studio PECARN (Kuppermann et al., 2009) hanno permesso di apportare ulteriori contributi alle conoscenze relative alla prevalenza di lesioni intracranica in specifici sottogruppi di pazienti (Nigrovic et al., 2012; Lee et al. 2011), al ruolo dell'osservazione rispetto all'esecuzione della TAC cerebrale (Nigrovic et al., 2011) ed alla necessità di ricovero dei pazienti con TAC negativa (Holmes et al., 2011).

Tra i bambini che hanno presentato dinamica del trauma severa, secondo la definizione utilizzata nello studio PECARN (v. Fig. 1), come unico fattore di rischio per lesione intracranica (pari all'8% della popolazione globale inclusa) la prevalenza di lesione intracranica clinicamente significativa è risultata di circa l'1%. Tale valore si attesta attorno al 5% per quei bambini che hanno presentato uno o più fattori di rischio oltre alla dinamica severa (Nigrovic et al., 2012). Nei piccoli pazienti con disturbi della coagulazione proemorragici noti, congeniti o acquisiti, esclusi nel primo studio del PECARN (Kuppermann et al., 2009), una lesione intracranica è stata identificata in 2 pazienti su 230 (1.1% dei casi). Entrambi i pazienti risultavano sintomatici alla presentazione iniziale e nessuno dei due ha necessitato di intervento neurochirurgico. Secondo gli autori quindi la TAC cerebrale può non essere routinariamente necessaria nei bambini con disordini emorragici della coagulazione che subiscono un trauma cranico minore, se asintomatici (Lee et al., 2011).

Nei bambini che sono stati osservati prima di decidere sul *neuroimaging* (14% della popolazione globale dello studio), la percentuale di TAC è risultata significativamente inferiore rispetto ai pazienti per i quali la decisione è stata presa subito dopo la visita (31% verso 35%), mentre sovrapponibile è risultata la prevalenza di lesione intracranica nei due gruppi (0.75% verso 0.87% rispettivamente), così come la percentuale di lesioni intracraniche tardivamente diagnosticate in seguito a rientro (0.7% verso 0.4% rispettivamente) (Nigrovic et al., 2011). Dei pazienti inizialmente trattenuti in osservazione, il decorso clinico ha influenzato la decisione sull'esecuzione della TAC, risultata ovviamente più elevata nei pazienti con sintomi persistenti o in peggioramento. Secondo gli autori la possibilità di osservazione clinica nei pazienti a rischio intermedio per lesione intracranica (30% circa nello studio americano), il cui rischio di lesione intracranica si attesta attorno all'1% (Kuppermann et al., 2009), consente quindi una miglior selezione dei bambini da sottoporre a TAC cerebrale ed un risparmio dell'indagine ad una percentuale non trascurabile di pazienti, soprattutto se si considera il rischio radiante derivante dalla stessa. La mancanza di raccolta del dato sulla durata dell'osservazione impedisce tuttavia di poter fornire raccomandazioni specifiche in merito.

Di oltre 13.000 bambini con TAC cerebrale all'ingresso negativa, quasi il 20% è stato ricoverato per monitoraggio clinico (Holmes et al., 2011). La percentuale di bambini sottoposto ad un successivo controllo neuroradiologico è risultato pari al 2% nei pazienti inizialmente dimessi e del 6% in quelli ricoverati. Nessun paziente ha tuttavia necessitato di intervento neurochirurgico in base ai risultati del *neuroimaging* in entrambi i gruppi. Lo studio di Holmes manca di una chiara definizione delle ragioni che abbiano condotto all'ospedalizzazione dei pazienti con TAC negativa (viene riportato che più del 50% non presentava sintomi associati, ma non vengono forniti dati sui restanti pazienti, né su eventuali motivazioni sociali che abbiano determinato il ricovero), e alla ripetizione dell'indagine. Il contatto di *follow-up* per i pazienti inizialmente dimessi è stato possibile in quasi l'80% dei casi ma, l'analisi di sensibilità condotta, ed i risultati di un recente studio che ha riportato come estremamente rara la possibilità di una diagnosi tardiva di emorragia intracranica in bambini con trauma cranico minore non complicato (Hamilton et al., 2010), rende improbabile una sottostima di lesioni intracraniche tardive nei pazienti dimessi. I risultati di questo studio supportano quindi la dimissione in sicurezza dei pazienti con trauma cranico minore in buone condizioni cliniche e TAC cerebrale negativa.

Alla stessa conclusione sono giunti anche gli autori della prima ed esaustiva revisione sistematica congiunta ad una valutazione economica delle diverse strategie diagnostiche proposte nella gestione del trauma cranico minore negli adulti e nei bambini (Pandor et al., 2011). Secondo questo lavoro sembrerebbe che le *prediction rules* con migliore rapporto costo-efficacia per l'età pediatrica siano la CHALICE (Dunning et al., 2006) e la NEXUS II (Oman et al., 2006). Tra le priorità nell'ambito della ricerca del trauma cranico minore è interessante notare come gli autori riportino la necessità di una maggiore validazione delle *clinical prediction rules* in età pediatrica e la valutazione dell'implementazione di linee guida, strumenti decisionali derivanti dalle *clinical prediction rules* e strategie diagnostiche nella pratica clinica. Anche una più recente revisione ad opera di autori australiani (Lyttle et al., 2012), identificando tra le migliori *prediction rules* disponibili la PECARN (Kuppermann et al.,2009), la CATCH (Osmond et al., 2010) e la CHALICE rule (Dunning et al., 2006), ribadisce la necessità che queste *rules* siano sottoposte a validazione e confronto su un'unica popolazione e ad un'analisi del loro impatto sulla pratica clinica e sui costi, al fine di fornire informazioni utili per decidere quale strategia meriti di essere maggiormente implementata.

La esperienza recente del Pronto Soccorso di Padova

A questo proposito riportiamo l'esperienza del Pronto Soccorso di Padova, presso il quale si è invece scelto di adottare una versione adattata degli algoritmi dello studio PECARN (Kuppermann et al., 2009) quale nuovo protocollo per la gestione del trauma cranico minore a partire da giugno 2010. L'elevato rigore metodologico (inclusa la validazione su un'ampia popolazione), l'accuratezza degli algoritmi diagnostici proposti, la suddivisione per fasce d'età e la

semplicità degli stessi ci ha spinto a sostituire la precedente linea guida interna che, pur risultando accurata nel corso degli anni, era più articolata e complessa e meno adatta ad un contesto di Pronto Soccorso.

L'adattamento locale degli algoritmi ha incluso alcune specifiche riguardanti i soli pazienti a rischio intermedio:

- per i pazienti di età superiore a 2 anni: l'amnesia è inclusa in aggiunta ai predittori clinici dell'algoritmo originale; in presenza di vomito isolato la TAC è raccomandata in caso di più di 5 episodi di vomito o di vomito persistente oltre le 6 ore dal trauma se anamnesi negativa per vomito ricorrente o cinetosi;
- per tutti i pazienti: la durata raccomandata per l'osservazione clinica in Pronto Soccorso per i bambini non sottoposti a TAC cerebrale è di almeno 6 ore (ed almeno 12 ore per i bambini sotto i 6 mesi di vita).

Nei primi sei mesi di implementazione dei nuovi strumenti decisionali nella nostra pratica clinica è stata riscontrata un'aderenza ottimale (>90%) del personale medico alle indicazioni suggerite da tali strumenti, è stata rilevata la soddisfazione del personale stesso in termini di utilità e facilità di utilizzo degli algoritmi nel supportare le decisioni cliniche, nonché la sicurezza e l'efficacia degli stessi nell'identificare i pazienti con lesione intracranica (Bressan et al., 2012). Il confronto con l'esperienza clinica dei sei mesi precedenti all'introduzione dei nuovi strumenti decisionali ha dimostrato che la percentuale di TAC e di lesioni intracraniche è rimasta invariata (8% circa e 1% circa rispettivamente in entrambi i periodi). Va tuttavia sottolineato che l'introduzione degli algoritmi del PECARN, volti a limitare il numero di TAC nel contesto nordamericano dove le richieste di tale indagine sono mediamente molto elevate (circa il 35% nei bambini con trauma cranico minore), aveva scarsa probabilità di portare ad una riduzione di TAC cerebrali nel nostro contesto, in cui la percentuale di esecuzione dell'esame risultava in partenza molto più bassa.

Il monitoraggio del secondo semestre di utilizzo degli algoritmi del PECARN ha confermato l'elevata aderenza del personale medico. I dati relativi alla percentuale di TAC eseguite e di lesioni intracraniche identificate sono risultati sovrapponibili (Bressan et al., 2012 – Congress Abstract). È stato invece registrato un caso di lesione intracranica diagnosticata tardivamente in un bambino di età superiore ai due anni, appartenente alla categoria di rischio intermedio, dimesso dopo osservazione a circa 20 ore dal trauma poiché asintomatico durante la permanenza in PS. Rientrato dopo meno di 24 ore per irritabilità, verosimile cefalea e perdita di equilibrio, ha eseguito TAC cerebrale con evidenza di ematoma extradurale in fase subacuta in fossa cranica posteriore, in corrispondenza di linea di frattura, che non ha necessitato di intervento neurochirurgico.

Benché frutto delle migliori evidenze scientifiche finora prodotte nell'ambito del trauma cranico minore ed utili strumenti decisionali per la pratica clinica, la nostra pur limitata esperienza suggerisce cautela nella gestione nei pazienti che rientrano nel gruppo di rischio intermedio degli algoritmi del PECARN. Strumenti diagnostici non invasivi e non irradianti quali l'ecografia (del cranio per l'identificazione delle fratture o transfontanellare nei lattanti) (Trenchs et al., 2009; Ramirez-Schrempp et al., 2011; Riera et al., 2012; Parri et al., 2012) e l'infrascanner (rilevatore portatile di raccolte ematiche intracraniche tramite raggi infrarossi) (Coskun et al., 2010; Robertson et al., 2010) potrebbero essere d'ausilio nel tentativo di migliorare la definizione del rischio di lesione intracranica dell'eterogeneo gruppo di pazienti a rischio intermedio. L'utilizzo di tali strumenti in aggiunta ai predittori clinici potrebbe avere un ruolo importante nello sviluppo di strategie diagnostiche sicure ed efficaci che permettano di selezionare in modo più accurato i pazienti da sottoporre a TAC cerebrale minimizzando il rischio di diagnosticare tardivamente lesioni intracraniche rilevanti da un lato ed il rischio derivante dall'esposizione radiante dall'altro.

Box di orientamento

Cosa sapevamo fino al 2008:
Evidenze sempre più consistenti nell'ambito del trauma cranico minore supportavano l'alterazione dello stato di coscienza, i segni di frattura, in particolare l'ematoma dello scalpo nei bambini di età inferiore ai 2 anni, la perdita di coscienza/amnesia e le convulsioni, quali predittori più importanti di lesione intracranica, tali da essere considerati indicazioni all'esecuzione di una TAC cerebrale in urgenza e/o alla prolungata osservazione clinica.

Cosa sappiamo oggi:
La letteratura si è arricchita di studi di elevata qualità, su ampie popolazioni, che hanno permesso di disporre di accurate clinical prediction rules, quali utili strumenti diagnostici che potrebbero avere notevole impatto nella pratica clinica. L'eterogeneità degli studi ne impedisce un adeguato confronto e la mancanza di validazione è un limite comune a molte delle rules elaborate in età pediatrica. Da alcuni lavori di revisione emerge come le PECARN, la CATCH, la CHALICE e la NEXUS II rule risultino per vari aspetti le migliori "clinical prediction rules" disponibili. Al momento non vi sono evidenze che supportino l'utilizzo di una delle suddette "rules" nella pratica clinica rispetto alle altre.

Cosa ci aspettiamo nei prossimi anni:
Studi che confrontino le succitate "clinical prediction rules" su ampie popolazioni e ne valutino l'impatto dell'implementazione nella pratica clinica, anche in termini di analisi costo-efficacia.
Studi che valutino l'utilizzo di strumenti diagnostici non invasivi e non radianti quali l'ecografia e dispositivi a raggi infrarossi che permettano di migliorare la definizione del rischio di lesione intracranica per i singoli pazienti, unitamente ai predittori clinici di lesione.

Bibliografia

American Academy of Pediatrics. *The management of minor closed head injury in children.* Pediatrics 1999;104:1407-15.

Atabaki SM, Stiell IG, Bazarian JJ, et al. *A clinical decision rule for cranial computed tomography in minor pediatric head trauma.* Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162(5):43945.

Brenner DJ, Hall EJ. *Computed tomography – An increasing source of radiation exposure.* N Engl J Med. 2007;357:2277-84.

Bressan S, Romanato S, Mion T, et al. *Implementation of Adapted PECARN Decision Rule for Children With Minor Head Injury in the Pediatric Emergency Department.* Acad Emerg Med. 2012 Jun 22. doi: 10.1111/j.1553-2712.2012.01384.x. (Epub ahead of print])

*Primo studio che ha valutato gli effetti dell'implementazione della pratica clinica di Pronto Soccorso degli algoritmi diagnostici per l'approccio ai bambini con trauma cranico minore, proposti dallo studio PECARN.

Bressan S, Berlese P, Romanato S, et al. *Implementation of adapted PECARN Decision Rule for Children with Minor Head Injury in the Pediatric Emergency*

Department: results of one-year practice – Congress Abstract. International Conference on Emerhency Medicine (ICEM) 2012.

Coskun F, Sezer EA, Karamercan MA, et al. *An assessment on the use of infrascanner for the diagnosis of the brain hemotoma by using support vector machine.* Scientific Research and Essays 2010;5:1911-5.

Crowe L, Anderson V, Babl FE. *Application of the CHALICE clinical prediction rule for intracranial injury in children outside the UK: impact on head CT rate.* Arch Dis Child. 2010;95:1017-22.

Da Dalt L, Marchi AG, Laudizi L, et al. *Predictors of intracranial injuries in children after blunt head trauma.* Eur J Ped 2006;165:142-8.

Da Dalt L, Andreola B. *Trauma cranico minore.* Prospettive in Pediatria 2008;150:46-51.

Dunning J, Daly JP, Lomas JP, et al. *Children's head injury algorith for the prediction of important clinical events study group. Derivation of the children's head injury algorithm for the prediction of important clinical events decision rule for head injury in children.* Arch Dos Child 2006;91:885-91.

Greenes DS, Schutzman SA. *Clinical significance of scalp abnormalities in asymptomatic headinjured infants.* Pediatr Emerg Care. 2001;17:88-92.

Hamilton M, Mrazik M, Johnson DW. *Incidence of delayed intracranial hemorrhage in children after uncomplicated minor head injuries.* Pediatrics. 2010;126:e33-9.

* Studio di popolazione che ha valutato l'incidenza di emorragia intracranica tardiva, ovvero diagnosticata dopo oltre 6 ore dall'evento traumatico, nei pazienti pediatrici con trauma cranico minore non complicato, riportandone l'estrema rarità (incidenza < 0.05%).

Haydel MJ, Shembekar AD. *Prediction of intracranial injury in children aged five years and older with loss of consciousness after minor head injury due to non-trivial mechanisms.* Ann Emerg Med. 2003;42:507-14.

Holmes JF, Palchak MJ, Conklin MJ, et al. *Do children require hospitalization after immediate posttraumatic seizures?* Ann Emerg Med 2004;43:706-10.

Holmes JF, Borgialli DA, Nadel FM, et al. *TBI Study Group for the Pediatric Emergency Care Applied Research Network. Do children with blunt head trauma and normal cranial computed tomography scan results require hospitalization for neurologic observation?* Ann Emerg Med. 2011;58:315-22.

Klemetti S, Uhari M, Pokka T, et al. *Evaluation of decision rules for identifying serious consequences of traumatic head injuries in pediatric patients.* Pediatr Emerg Care. 2009;25:811-5.

Klig JE, Kaplan CP. *Minor head injury in children.* Curr Opin Pediatr. 2010;22:257-61.

* Interessante revisione narrativa che ben riassume la letteratura recente sui rischi radianti legati all'esecuzione della TAC cerebrale e sulle *clinical prediction rules* sul trauma cranico minore in età pediatrica, con alcune considerazioni conclusive su alcune prospettive future.

Kuppermann N, Holmes JF, Dayan PS, et al. *Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study.* Lancet. 2009;374:1160-70.

** Il più ampio studio prospettico finora condotto, con elevato rigore metodologico, che ha per la prima volta derivato e validato algoritmi diagnostici accurati per l'identificazione dei bambini a bassissimo rischio di lesione intracranica dopo trauma cranico minore per i gruppi d'età superiore ed inferiore ai 2 anni.

Lee LK, Dayan PS, Gerardi MJ, et al. *Traumatic Brain Injury Study Group for the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Intracranial hemorrhage after blunt head trauma in children with bleeding disorders.* J Pediatr. 2011;158:1003-8.

* Studio prospettico che ha incluso oltre 200 bambini con disordini emorragici della coagulazione – dati ricavati dallo studio PECARN 2009 – fornendo una stima dell'incidenza di lesione intracranica in seguito a trauma cranico minore in questa delicata popolazione ad alto rischio.

Lyttle MD, Crowe L, Oakley E, et al. *Comparing CATCH, CHALICE and PECARN clinical decision rules for paediatric head injuries.* Emerg Med J. 2012 Feb 9. (Epub ahead of print)

Maguire JL, Boutis K, Uleryk EM, et al. *Should a head-injured child receive a head CT scan? A systematic review of clinical prediction rules.* Pediatrics. 2009;124:e145-54.

* Prima revisione sistematica delle *clinical prediction rules* sul trauma cranico minore in età pediatrica.

Nigrovic LE, Schunk JE, Foerster A, et al. *Traumatic Brain Injury Group for the Pediatric Emergency Care Applied Research Network. The effect of observation on cranial computed tomography utilization for children after blunt head trauma.* Pediatrics. 2011;127:1067-73.

Nigrovic LE, Lee LK, Hoyle J, et al. *For the Traumatic Brain Injury (TBI) Working Group of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN). Prevalence of Clinically Important Traumatic Brain Injuries in Children With Minor Blunt Head Trauma and Isolated Severe Injury Mechanisms.* Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166:356-61.

Oman JA, Cooper RJ, Holmes JF, et al. *For the NEXUS II Investigators. Performance of a decision rule to predict need for computer tomography among children with blunt head trauma.* Pediatrics. 2006;117:e238-46.

Osmond MH, Klassen TP, Wells GA, et al. *Pediatric Emergency Research Canada (PERC) Head Injury Study Group. CATCH: a clinical decision rule for the use of computed tomography in children with minor head injury.* CMAJ. 2010;182:341-8.

Palchak MJ, Holmes JF, Vance CW, et al. *A decision rule for identifying children at low risk for brain injures after blunt head trauma.* Ann Em Med 2003;42:492-506.

Pandor A, Goodacre S, Harnan S, et al. *Diagnostic management strategies for adults and children with minor head injury: a systematic review and an economic evaluation.* Health Technol Assess. 2011;15:1-202.

** Prima ed esaustiva revisione sistematica congiunta ad una valutazione economica delle diverse strategie diagnostiche proposte nella gestione del trauma cranico minore negli adulti e nei bambini.

Parri N, Crosby BJ, Glass C, et al. *Ability of Emergency Ultrasonography to Detect Pediatric Skull Fractures: A Prospective, Observational Study.* J Emerg Med. 2012 May 10. (Epub ahead of print)

Parkin CP, Maguire LJ. *Clinically important head injuries after head trauma in children.* Lancet 2009: 374:1127-9.

Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. *Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study.* Lancet. 2012 Jun 7. (Epub ahead of print)

Pediatric Emergency Care Applied Research Network. The Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN): rationale, development, and first steps. Acad Emerg Med. 2003;10:661-8.

Pickering A, Harnan S, Fitzgerald P, et al. *Clinical decision rules for children with minor head injury: a systematic review.* Arch Dis Child. 2011;96:414-21.

** Recentissima revisione sistematica ben condotta sulle *clinical decision rules* sviluppate per l'approccio diagnostico al trauma cranico minore in età pediatrica, in cui vengono analizzati anche i più recenti studi prospettici dei *network* di ricerca nordamericani.

Ramirez-Schrempp D, Vinci RJ, Liteplo AS. *Bedside ultrasound in the diagnosis of skull fractures in the pediatric emergency department.* Pediatr Emerg Care. 2011;27:312-4.

Riera A, Chen L. *Ultrasound evaluation of skull fractures in children: a feasibility study.* Pediatr Emerg Care. 2012;28:420-5.

Robertson CS, Zager EL, Narayan RK et al. *Clinical Evaluation of a Portable Near-Infrared Device for Detection of Traumatic Intracranial Hematomas.* Journal of Neurotreuma 2010;27:1597-604.

Sun BC, Hoffman JR, Mower WR. *Evaluation of a modified prediction instrument to identify significant pediatric intracranial injury after blunt head trauma.* Ann Emerg Med. 2007;49:325-32, 332e1

Trenchs V, Curcoy AI, Castillo M, et al. *Minor head trauma and linear skull fracture in infants: cranial ultrasound or computed tomography?* Eur J Emerg Med. 2009;16:150-2.

Corrispondenza

Silvia Bressan, Dipartimento della Salute della Donna del Bambino, Azienda Ospedale-Università, Padova, Via Giustiniani, 3, 35128 Padova. Tel. +39 049-8213505/06. Cell 349-2599381. E-mail: silviabress@gmail.com

Trattamento del dolore in Pronto Soccorso

Marta Minute*, Marta Massaro*, Egidio Barbi**
** Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Trieste*
*** Dipartimento di Pediatria d'Urgenza, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste*

Sommario

Il dolore è un sintomo di rilievo nel paziente che accede al Pronto Soccorso. L'evidenza della letteratura dimostra che è ancora insufficientemente riconosciuto e trattato.
In realtà gli strumenti a disposizione del pediatra sia in ambito di analgesia in generale che di gestione del dolore da procedura sono molti e alcuni di questi di facile e sicura applicazione, tanto che si può tranquillamente affermare che una inadeguata gestione al giorno d'oggi può essere attribuibile più a carenze culturali ed organizzative che a mancanza di strumenti adeguati.
L'obiettivo di questa revisione è di fornire informazioni chiare e semplici su quali possono essere gli approcci di gestione farmacologica e non farmacologica del dolore nell'ambito dell'urgenza, senza trascurare il dolore associato all'esecuzione di procedure invasive ancora troppo spesso sottostimato.

Summary

Pain is a relevant symptom reported by children who require Emergency Department evaluation. Evidence based reviews show that it is still underestimated and undertreated.
The truth is that Pediatricians have several easy and applicable tools, both for general analgesia and for the management of procedural pain. An inadequate management does not depend on lack of instruments; therefore cultural and practical approach should be improved.
This review aims to give clear and simple information about which pharmacological and non-pharmacological approaches might be useful in the management of pain in an emergency setting, including procedural pain that is often underestimated.

Introduzione

Il dolore viene definito dallo IASP (*International Association for the Study of Pain*) come "un'esperienza sensoriale ed emotiva spiacevole associata a un danno tissutale reale o potenziale, o descritta in termini di tale danno". Lo stesso ente sottolinea come il dolore sia sempre un'esperienza soggettiva, che deriva dall'integrazione tra stimolo nocicettivo e stato psicologico dell'individuo (Merskey et al., 1994).
L'esperienza del dolore in età pediatrica assume una valenza peculiare, anche per l'influenza che può avere per i vissuti futuri. Le vie nocicettive, i centri corticali e sottocorticali e i sistemi neurochimici necessari alla percezione del dolore sono infatti funzionali già prima della nascita, ma sono ancora immaturi e maturano nel corso del primo anno di vita. La plasticità del cervello del bambino in via di sviluppo fa sì che l'esperienza dolorosa influisca sullo sviluppo del sistema nervoso, comportando alterazioni strutturali e funzionali al sistema nocicettivo, che possono perdurare nella vita adulta e influire sulla percezione di successive esperienze simili (Fitzgerald et al., 2001, Taddio et al., 2002, Peters et al., 2003).
I bambini frequentemente si presentano al Pronto Soccorso lamentando dolore, sia acuto, dovuto ad un trauma o causa esso stesso dell'accesso, sia cronico e attribuibile quindi ad una condizione sottostante; per di più molto spesso è lo stesso Pronto Soccorso ad essere il luogo dove si eseguono procedure diagnostiche e terapeutiche che possono essere a loro volta dolorose.

Obiettivo della revisione e metodologia della ricerca bibliografica

L'articolo si propone di approfondire le modalità di gestione del dolore in Pronto Soccorso, dal riconoscimento e misurazione al trattamento dello stesso. La ricerca degli articoli rilevanti su tali argomenti è stata effettuata utilizzando come motore di ricerca PubMed e come parole chiave sono stati utilizzati i seguenti filtri: *pain, procedural pain, children, emergency department, epidemiology, measurement, management, treatment*.

Epidemiologia del dolore in Pronto Soccorso

Un'analisi condotta nel 2001 nella regione Veneto, ha evidenziato che il tasso annuo di accesso al PS pediatrico risulta pari a 240/1000 residenti 0-14 anni; ciò significa che un bambino ogni 4 viene condotto al PS pediatrico almeno una volta all'anno. Di questi accessi, il 25% è dovuto a traumi e il 20% ad una sintomatologia dolorosa di altra origine (Del Torso et al., 2002).
Considerando le prime dieci cause di accesso al Pronto Soccorso nei pazienti al di sotto dei 15 anni, che coprono circa il 45% del totale, le prime tre sono rappresentate da febbre, tosse e vomito; sommando la sintomatologia dei diversi distretti, però, si evidenzia come il dolore sia secondo solamente alla febbre come primo sintomo riferito (Pitts et al., 2008).
Nonostante il dolore sia una condizione così comune nei bambini che accedono in Pronto Soccorso, solo recentemente, con il rafforzarsi delle conoscenze sullo sviluppo della nocicezione (Anand et al., 1987), ci si è veramente posti il problema di una sua corretta gestione. La situazione non sembra essersi molto modificata dagli anni Novanta al Duemila: nel 1990 si rilevava come i bambini che afferivano ad un Dipartimento d'Emergenza avevano meno probabilità di ricevere una terapia antidolorifica rispetto agli adulti, a parità di condizione dolorosa (Selbst et al., 1990); questo dato sembra confermarsi anche nel 2003, quanto meno per i pazienti pediatrici che afferiscono al Pronto Soccorso generale e non a quello dedicato

(Brown et al., 2003). Sempre del 2003 è un lavoro che sottolinea come la disparità di trattamento si abbia anche all'interno della stessa popolazione pediatrica: a parità di lesione i bambini sotto ai sei anni che ricevono una terapia analgesica sono significativamente inferiori a quelli tra i sei e i dieci anni (48,8% vs 70% in caso di frattura, 25% vs 50% in caso di ustione), e in particolare ricevono meno farmaci oppioidi (Alexander et al., 2003). In sostanza la letteratura internazionale continua a mostrare una consistente evidenza di oligoanalgesia nell'ambito della medicina d'urgenza dell'adulto, ma ancor di più del bambino (Rupp et al., 2004).

Misurazione del dolore

Per trattare il dolore in modo efficace è necessario misurarlo, cioè renderlo quantificabile utilizzando strumenti adeguati, efficaci e validati dalla letteratura.

La misurazione del dolore permette di: valutare il livello di dolore attuale del bambino, analizzarne l'andamento nel tempo, scegliere l'approccio analgesico più adeguato, monitorare gli effetti del trattamento scelto, utilizzare un "linguaggio comune" tra operatori sanitari per un approccio condiviso nella gestione del dolore (Benini et al., 2010).

La rilevanza della misurazione del dolore in PS è indiscussa, tanto che ogni sistema di *triage* prevede la misurazione del dolore con conseguente variazione del codice colore, e quindi della priorità di acceso del paziente, in base all'intensità del dolore stesso (Roukema et al., 2006).

Il *gold standard* per la misurazione del dolore è considerato l'autovalutazione da parte del paziente. Per bambini maggiori di 3 anni è validata e molto impiegata la scala di Wong e Backer (Fig. 1): è costituita da sei facce, da quella sorridente corrispondente a "nessun male" a quella che piange, corrispondente a "il peggior male possibile". Ad ogni faccia è associato un numero da 0 a 10. Si chiede al bambino di indicare quale delle facce disegnate sulla scala corrisponde al dolore da lui provato al momento della valutazione (Wong et al., 1988).

Per bambini di età maggiore di 8 anni, che hanno già acquisito le nozioni di proporzione, può essere utilizzata la Visual Analog Scale (VAS) (Fig. 2). Si tratta di una linea orientata orizzontalmente, in cui sono disposti una serie di numeri da 0 a 10: gli estremi della scala rappresentano "nessun dolore" e "il peggiore dolore possibile". Si chiede al bambino di indicare l'intensità di dolore che prova indicando il numero corrispondente (Scott et al., 1976).

Quando, a causa di limiti d'età, fisici o intellettivi, l'autovalutazione del dolore non è possibile, si deve ricorrere a scale osservazionali, che prendono in considerazione le risposte comportamentali al dolore (per esempio la postura, la mimica facciale, il movimento, il pianto, le modificazioni del sonno, dell'alimentazione, della relazione) e/o le risposte fisiologiche (per esempio la frequenza cardiaca, respiratoria, la sudorazione, la pressione arteriosa ecc…). Le scale osservazionali associano un punteggio ai dati comportamentali e fisiologici, trasformando così dati qualitativi in dati numerici (Benini, 2010).

Tra le scale osservazionali più impiegate nei bambini minori di 3 anni o non collaboranti vi sono la *Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS)* (McGrath et al., 1985) e la *Face Legs Activity Cry Consolability (FLACC)* (Merkel et al., 1997) (Tab. I e II).

Per i neonati sono disponibili strumenti algometrici dedicati, che tengono conto anche dell'età gestazionale e che di solito si avvalgono contemporaneamente sia dei metodi comportamentali che di quelli fisiologici; ne sono esempi la *Premature Infant Pain Profile (PIPP)*

Figura 1.
Scala di Wong Baker.

Figura 2.
Visual Analog Scale (VAS).

Tabella I.
Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale (CHEOPS).

SCALA CHEOPS		
Pianto	Non piange	1
	Geme	2
	Piange	2
	Urla	3
Espressione	Sorride	0
	Composto	1
	Smorfie	2
Verbale	Positiva	0
	Nessuna	1
	Si lamenta di altro	1
	Si lamenta di dolore	2
	Entrambi	2
Torso	Neutro	1
	Cambia posizione	2
	Teso	2
	Tremante	2
	Eretto	2
	Controllato	2
Tatto	Non tocca	1
	Cerca	2
	Tocca	2
	Afferra	2
	Bloccato	2
Gambe	Neutro	1
	Si agita/scalcia	2
	Piegate/tese	2
	In piedi	2
	Bloccato	2

Tabella II.
Face Legs Activity Cry Consolability (FLACC).

FLACC (1 MESE - 3 ANNI)			
Punteggio	**0**	**1**	**2**
Volto	Espressione neutra o sorriso	Smorfie occasionali o sopracciglia corrugate/espressione distaccata/ disinteressata	Da frequente a costante aggrottamento delle sopracciglia, bocca serrata, tremore del mento
Gambe	Posizione normale o rilassata	Si agita, è irrequieto, teso/movimenti delle gambe a scatti o scalcianti, muscoli tesi	Scalcia e raddrizza le gambe
Attività	Posizione normale e tranquilla, si muove naturalmente	Si contorce, si dondola avanti e indietro, ed è teso	Inarcato, rigido o si muove a scatti
Pianto	Assenza di pianto (durante la veglia o durante il sonno)	Geme o piagnucola, lamenti occasionali	Piange in modo continuo, urla o singhiozza, si lamenta frequentemente
Consolabile	Soddisfatto, rilassato	È rassicurato dal contatto occasionale, dall'abbraccio o dal tono della voce, è distraibile	Difficile da consolare o confortare

Tabella III.
Premature Infant Pain Profile (PIPP)

PIPP					
Osservazione	**Indicatore**	**0**	**1**	**2**	**3**
		EG ≥ 36 sett	**EG 32-35 sett e 6 gg**	**EG 28-31 sett e 6 gg**	**EG < 28 sett**
Osservazione 15 secondi	Stato comportamentale	Quiete/veglia occhi aperti, mimica facciale presente	Quiete/veglia occhi aperti, mimica facciale presente	Attività/sonno, occhi chiusi, mimica facciale presente	Quiete/sonno occhi chiusi, mimica facciale assente
Osservazione di base: FC e SaO2					
	FC max	↑ 0-4 bpm	↑ 5-14 bpm	↑ 15-24 bpm	↑ ≥ 25 bpm
	SaO2 min	↓ 0-2,4%	↓ 2,5-4,9%	↓ 5-7,4%	↓ ≥ 7,5 %
	Corrugamento fronte	Nessuno 0-9% del tempo	Minimo 10-39% del tempo	Moderato 40-69% del tempo	Massimo ≥ 70% del tempo
	Strizzamento occhi	Nessuno 0-9% del tempo	Minimo 10-39% del tempo	Moderato 40-69% del tempo	Massimo ≥ 70% del tempo
	Corrugamento solco naso-labiale	Nessuno 0-9% del tempo	Minimo 10-39% del tempo	Moderato 40-69% del tempo	Massimo ≥ 70% del tempo

Tabella IV.
Neonatal Infant Pain Scale (NIPS).

NIPS
ESPRESSIONE DEL VISO 0 - muscoli rilassati (Espressione di riposo, naturale) 1 - smorfia (Tensione muscolare, aggrottamento delle sopracciglia e del mento)
PIANTO 0 - assente (Quiete, assenza di pianto) 1 - ipovalido (Moderato, intermittente) 2 - vigoroso (Di alta tonalità e continuo)
MODALITÀ DI RESPIRO 0 - rilassato (Atteggiamento usuale per il neonato in considerazione) 1 - modificazioni (Irregolare, più veloce del solito)
ARTI SUPERIORI 0 - rilassati (Assenza di rigidità muscolare, occasionali movimenti incoordinati) 1 - flessione-estensione (Estesi, con movimenti rigidi e/o rapidi di flesso-estensione)
ARTI INFERIORI 0 - rilassati (Assenza di rigidità muscolare, occasionali movimenti incoordinati) 1 - flessione-estensione (Estesi, con movimenti rigidi e/o rapidi di flesso-estensione)
STATO DI VEGLIA 0 - sonno/veglia (Quiete, riposo, sonno oppure veglia) 1 - iperattività (Stato di allerta, movimenti continui senza fasi di riposo)

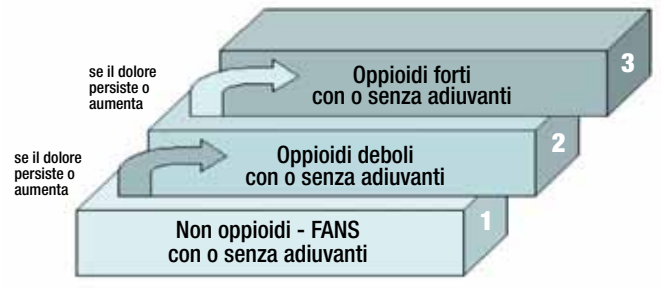
(Stevens et al., 1996) e la *Neonatal Infant Pain Scale (NIPS)* (Lawrence et al., 1993) (Tab. III e IV).
Un altro gruppo di pazienti che necessita di scale algometriche particolari sono i bambini con deficit cognitivo (Valkenburg et al., 2010). La valutazione del dolore in questi pazienti incontra diverse difficoltà, dovute alla loro limitata capacità di comunicazione, alla presenza di comportamenti anomali e problematiche dolorose complesse (Breau et al., 2009). Questi pazienti sono inoltre molto più a rischio, rispetto ai coetanei sani, sia di sperimentare situazioni di dolore, sia di ricevere trattamenti inadeguati (Barbi et al., 2011; Massaro et al., 2012). Negli ultimi anni sono state validate diverse scale specificamente concepite per misurare il dolore nei pazienti con deficit cognitivo, ognuna con le sue caratteristiche e le sue indicazioni, tutte comunque basate sull'osservazione di manifestazioni che sono considerate indicatori di dolore (Ghai et al., 2008). Tra queste ricordiamo le *NCCPC (Non Communicating Children's Pain Checklist), la DESS (Echelle Douleur Enfant San Salvador),* una *FLACC modificata (Face Legs Activity Cry Consolability-Revised),* la *PPP (Paediatric Pain Profile).*

Terapia farmacologica del dolore

Le regole fondamentali del trattamento antalgico (Benini et al., 2010) sono:

- iniziare il trattamento se possibile prima dello stimolo doloroso in modo da bloccare i circoli viziosi che peggiorano il dolore;
- usare un trattamento continuo e non al bisogno;
- non utilizzare la via intramuscolo, utilizzare la via di somministrazione meno invasiva possibile (per os, per via endonasale, sublinguale);
- utilizzare in associazione farmaci di vario livello (paracetamolo, FANS, oppioidi) perché hanno meccanismi d'azione diversi e sono sinergici, non utilizzare insieme oppioidi minori (tramadolo) e maggiori (morfina);
- profilassare da subito gli effetti collaterali noti (ad esempio utilizzare in prima battuta lassativo e ondasetron per la stipsi e la nausea da oppioidi) o antagonizzarli appena iniziano a rendersi evidenti (ad esempio somministrare l'antistaminico per il prurito da oppioidi);
- trattare sempre il dolore senza temere di mascherare il quadro clinico (la letteratura ha evidenziato che il trattamento del dolore nell'addome acuto non ritarda la diagnosi di appendicite).

La scelta terapeutica deve valutare l'entità del dolore, e scegliere il farmaco adeguato per potenza analgesica. Il dolore è classificato secondo l'OMS in lieve, moderato e forte (Scala analgesica OMS). Per ciascun livello d'intensità vengono indicati dei farmaci, adeguati per potenza analgesica secondo un principio di gradualità d'intervento (Fig. 3). Il primo gradino è quello del dolore lieve e prevede l'uso di un farmaco analgesico non oppioide (paracetamolo o ibuprofene).


se il dolore persiste o aumenta
Oppioidi forti con o senza adiuvanti
3
se il dolore persiste o aumenta
Oppioidi deboli con o senza adiuvanti
2
Non oppioidi - FANS con o senza adiuvanti
1

1 = dolore lieve; 2 = dolore moderato; 3 = dolore forte

Figura 3.
Scala analgesica dell'OMS.

Il secondo gradino è quello del dolore moderato nel quale gli oppioidi deboli (codeina, tramadolo) ma anche i FANS ad elevata potenza (ketorolac) sono l'indicazione terapeutica; essi possono essere impiegati anche in associazione con paracetamolo.
Il terzo è il gradino del dolore forte e gli oppioidi sono i farmaci di scelta, associati eventualmente ai farmaci adiuvanti e ai non oppioidi.

Il **Paracetamolo** è il farmaco di prima scelta nel trattamento del dolore lieve-moderato. La dose analgesica (20 mg/kg) è maggiore di quella antipiretica, in questo caso è consigliabile partire con una dose di carico. I dosaggi massimi non andrebbero mantenuti oltre le 48-72 ore. Ha effetto sinergico con FANS e oppioidi.
I **FANS** hanno azione sia analgesica che antinfiammatoria, hanno un diverso grado di potenza e la loro scelta deve essere commisurata al dolore espresso dal bambino.
FANS di minore potenza: *ibuprofene e chetoprofene,* con effetti collaterali maggiori per quest'ultimo rispetto al primo. Hanno minore attività anti-infiammatoria ma maggiore sicurezza rispetto agli altri Fans. Si utilizzano nei dolori flogistici lievi e moderati (infezioni respiratorie, traumatismi minori), non sono indicati nei dolori reumatologici.
FANS di potenza intermedia: *naprossene, flurbiprofene, diclofenac, piroxicam.* Hanno meno effetti collaterali rispetto ai FANS più potenti (il piroxicam ha maggiori effetti collaterali cutanei e gastrointestinali rispetto al naprossene) e si utilizzano in dolori di entità intermedia, per lo più in ambito reumatologico.
FANS più potenti: *ketorolac e indometacina.* Sono gravati da maggiori effetti collaterali, vanno riservati a dolori maggiori (colica renale o biliare, frattura ossea, ustione) e trattamenti di breve durata.
È importante ricordare che in caso di inefficacia non va superata la dose prescritta ma è consigliabile cambiare farmaco. La gastroprotezione è indicata solo raramente e deve essere fatta con un inibitore di pompa; sono considerati fattori di rischio con possibile indicazione al trattamento gastroprotettivo la concomitante terapia steroidea o anticoagulante, l'infezione da Helicobacter, un pregresso sanguinamento, l'alto dosaggio di FANS o l'uso di una molecola ad alto rischio (ketorolac).
I dosaggi e le vie di somministrazione più comuni indicati per paracetamolo e i FANS sono riportati in Tabella V.
Dolori più importanti meritano il trattamento con **farmaci oppioidi**. Si dividono in oppioidi deboli e oppioidi forti. Quelli più frequentemente usati in età pediatrica sono, fra gli oppioidi deboli, codeina e tramadolo e, fra gli oppioidi forti, morfina, oxicodone, fentanil e metadone.
I vantaggi dell'uso degli oppioidi in età pediatrica derivano dalla loro azione analgesica efficace e intensa, senza effetto tetto per cui si può aumentare la dose fino ad ottenere un adeguato controllo del dolore; dal loro effetto sedativo, che toglie la componente di ansia, e dalla reversibilità degli effetti collaterali con naloxone.
Se la risposta è insufficiente si può considerare la rotazione con altri oppioidi; si possono inoltre associare oppioidi forti tra loro in caso di dolore incidente. È importante monitorare e trattare gli eventuali effetti collaterali (Box 1) (Benini et al., 2010). La tolleranza e la dipendenza iniziano dopo 5 giorni dalla somministrazione di oppioidi, in questo caso è necessario scalare progressivamente al momento della sospensione, riducendo la dose giornaliera di circa il 50% per i primi 2 giorni, e in seguito del 25% ogni 2 giorni, monitorando eventuali segni d'astinenza. I dosaggi indicati per gli oppioidi sono indicati in Tabella VI.

Tabella V.
Dosaggi di Paracetamolo e FANS.

Tipo	Vie	Dose (< 50 kg)	Dose max
Paracetamolo	Os	Carico: 20 mg/kg, poi 10-15 mg/kg ogi 4-6 h	90 mg/kg/die (60 mg/Kg/die se fattori di rischio o se tempi >48 h)
	Rettale	Carico: 30-40 mg/kg, poi 15-20 mg/kg ogni 4-6 h	90 mg/kg/die
Ketorolac	Ev	0,5 mg/kg ogni 6-8 h	3 mg/kg/die
Ibuprofene	Os	10 mg/kg ogni 6-8 h	40 mg/kg/die
Ketoprofene	Os	3 mg/kg ogni 8-12 h	9 mg/kg/die
Indometacina	os (ev)	1 mg/kg ogni 8 h	3 mg/kg/die
Acido acetilsalicilico	os (ev)	10 mg/kg ogni 6-8 h	80 mg/kg/die
Naproxene	Os	5-10 mg/kg ogni 6-8 h	20 mg/kg/die

Tabella VI.
Dosaggi dei farmaci oppioidi.

	Tipo	Via	Dose
Oppioidi deboli	Codeina	os/rettale	0,5-1 mg/kg ogni 4-6-8 h
	Tramadolo	os ev	0,5-1 mg/kg ogni 4-6-8 h 1mg/kg ogni 3-4 h; ic 0,3 mg/kg/h
Oppioidi forti	Oxicodone cloridrato	os	0,1-0,2 mg/kg ogni 8-12 h
	Morfina solfato rapido rilascio	os	0,15-0,3 mg/kg ogni 4 h
	Morfina solfato lento rilascio	os	0,3-0,6 mg/kg ogni 8-12 h
	Morfina cloridrato	ev	Bolo 0,05-0,1 mg/kg ogni 8-12 h; ic 0,02-0,03 mg/kg/h
	Fentanil	ev	Bolo 1-2 gamma/kg/h (max 5 gamma/kg in respiro spontaneo); ic 0,1gamma/kg/h Nasale: 1-2 gamma/kg
	Metadone	os	0,05-0,1mg/kg ogni 8-12 h (schema posologico da modificare in rapporto alla durata della terapia)

Box 1.
Terapia/profilassi degli effetti collaterali degli oppioidi.

La pratica in pillole per la terapia/profilassi degli effetti collaterali degli oppioidi

- **Costipazione:** modificazioni della dieta (più liquidi e fibre), uso di blandi lassativi;
- **Prurito:** uso di antistaminici, eventuale cambio di oppioide (es. l'uso di fentanil è meno gravato dalla presenza di tale sintomo);
- **Nausea e vomito:** è indicato l'uso concomitante di antiemetici e/o an- tistaminici.
- **Sedazione:** rivalutare il dosaggio e il *timing* di somministrazione;
- **Allucinazioni:** rivalutare il dosaggio del farmaco, considerare l'eventuale cambio con altro oppioide o programmare l'uso di farmaci neurolettici;
- **Mioclono:** clonazepam;
- **Globo vescicale:** attenzione a questa evenienza, massaggio ed eventuale cateterismo;
- **Edemi periferici (rilascio di ADH):** breve ciclo di diuretico;
- **Problemi respiratori:** bradipnea: stimolazione del bambino e riduzione delle dosi successive di farmaco; apnea: stimolazione del bambino, ossigenoterapia ed eventuale supporto respiratorio;
- **Situazione acuta:** naloxone e intervento rianimatorio.

Peculiarità della gestione del dolore in Pronto Soccorso

La gestione del dolore in Pronto Soccorso non differisce sostanzialmente dalla gestione del dolore in qualsiasi altro ambito. Alcune peculiarità possono essere comunque sottolineate: spesso in PS vie di somministrazione alternativa alla somministrazione ev o orale potranno essere vantaggiose, sia per agire tempestivamente, sia per risparmiare al paziente il posizionamento di un accesso venoso. In questo senso l'utilizzo di farmaci per via nasale, semplificata dall'uso di apposito dispositivo atomizzatore, può trovare uno spazio rilevante (Wolfe et al., 2010). Il Fentanest è il farmaco più utilizzato in ambito analgesico con grande profilo di efficacia e di sicurezza a dosaggi variabili tra 1 e 2 gamma/kg; il midazolam trova ampio spazio in sedazione procedurale (vedi trattamento dolore procedurale). Per entrambi sono disponibili ed efficaci i rispettivi antagonisti, sempre utilizzabili per via nasale. La via sublinguale è utile ed efficace nella somministrazione di chetorolac che, per quanto *off label* sotto i 12 anni, trova ampie indicazioni e letteratura anche nel bambino, (Forrest et al., 1997, Bailey et al., 2008, Papacci et al., 2004) con buona sicurezza per somministrazioni di breve durata (rischio di insufficienza renale come per tutti i FANS in pazienti disidratati, rischio

Box 2.

Situazioni particolari e proposte terapeutiche possibili:

- **empiema pleurico**: fans+ paracetamolo, bolo e successiva infusione di tramadolo;
- **addome acuto**: paracetamolo, tramadolo, morfina ev;
- **sospetta frattura ossea**: chetorolac sublinguale o tramadolo;
- **frattura esposta**: chetorolac sublinguale + fentanest nasale;
- **ustione**: fentanest nasale;
- **incannulamento venoso**: EMLA, saccarosio o seno nel lattante, bambino in braccio al genitore, tecnica di distrazione (ad es bolle di sapone o cartone animato)
- **ferita al capo che necessita di sutura**: gel LAT, midazolam nasale o distrazione con videogame o televisione;
- **lussazione di spalla**: fentanest nasale, midazolam per os, riduzione con breve inalazione di protossido al 50% di ossigeno.

molto alto di gastrotossicità oltre le 48 ore di utilizzo). Per alcune situazioni particolari vedi anche Box 2.

I pazienti che si recano in PS devono spesso attendere per un lasso di tempo più o meno lungo prima di poter essere visitati. È importante quindi occuparsi del dolore dei bambini già in fase di *triage*, ad esempio somministrando subito il paracetamolo a un bambino che lamenta otalgia o immobilizzando in scarico e applicando ghiaccio su un arto traumatizzato in attesa della valutazione medica e radiologica.

Per quanto riguarda un'altra sintomatologia di frequente osservazione in PS, l'addome acuto, le evidenze disponibili mostrano, per quanto su casistiche ancora limitate, che il trattamento con oppioidi anche prima che sia formalizzata la diagnosi di appendicite non maschera il quadro clinico e non comporta un rischio aumentato di sbagliare la diagnosi (Sharwood et al., 2009, Kokki, 2005).

Trattamento del dolore procedurale

Una forma di dolore che ha un impatto rilevante nella realtà di Pronto Soccorso è rappresentata dal dolore associato alle procedure diagnostico-terapeutiche, un'entità la cui dignità è tale da aver portato la IASP a classificarlo in modo autonomo, a fianco delle forme acute, croniche e terminali (Merskey et al., 1994). Le caratteristiche peculiari del dolore procedurale sono rappresentate dall'importanza estrema della componente emotiva, soprattutto per quel che riguarda l'ansia anticipatoria, e dalla sua natura iatrogena che ne permette una corretta profilassi. Proprio in virtù di queste caratteristiche "La carta dei diritti del bambino in ospedale" sottoscritta dai maggiori centri pediatrici italiani recita all'articolo 10: "il bambino ha diritto a manifestare il proprio disagio e la propria sofferenza. Ha diritto ad essere sottoposto agli interventi diagnostico-terapeutici meno invasivi possibile" (Carta dei Diritti del Bambino in Ospedale, 2003).

La profilassi del dolore da procedura non richiede strumenti o personale all'avanguardia, anzi, la maggior parte degli accorgimenti in questo senso sono alla portata di tutti e non dovrebbero essere mai omessi. Di fatto l'utilizzo di tecniche di distrazione, l'applicazione di anestetici locali, e la sedazione per dolori lievi moderati mediante utilizzo, da soli o in associazione, di midazolam, fentanest nasale e protossido d'azoto sono alla portata di ogni Pronto Soccorso e dovrebbero trovare una applicazione universale.

In prima battuta è utile ricordare che il trattamento del dolore da procedura si giova dell'integrazione tra metodi farmacologici e non farmacologici.

È cruciale la presenza dei genitori ed il loro coinvolgimento con ruolo attivo durante la procedura. Nei lattanti è dimostrata l'azione analgesica della suzione al seno (Carbajal et al., 2003) o dell'uso di saccarosio così come l'efficacia analgesica della posizione in braccio al genitore rispetto all'essere sdraiato sul lettino in corso di venipuntura (Sparks et al., 2007).

Metodi non farmacologici

La tecnica sicuramente più usata è quella della distrazione, ovvero quella strategia in grado di spostare l'attenzione dallo stimolo doloriferico, dirottando passivamente l'attenzione del paziente oppure coinvolgendolo direttamente nel meccanismo di uno strumento di distrazione. La distrazione agisce sulla componente cognitiva ed emotiva del dolore, quindi sulla sofferenza piuttosto che sulla nocicezione. Il tipo di distrazione utilizzata è molto variabile, e anche la letteratura è molto ricca di esempi: per i bambini più piccoli l'evidenza più significativa sembra essere quella legata all'utilizzo di bolle di sapone (French et al., 1994) mentre per quelli in età scolare si usano stimoli più complessi, multisensoriali, come per esempio i *videogame* o la visione della televisione (Bellieni et al., 2006, Sinha et al., 2006).

Metodi farmacologici

Anestesia locale

Consideriamo due delle procedure più facilmente eseguite in Pronto Soccorso: il prelievo (o l'incannulamento) venoso e la sutura di ferite. Nel primo caso la procedura è spesso rapida, ma viene vissuta dal bambino con grande ansia e preoccupazione: la semplice applicazione di uno strato spesso di una miscela di anestetici locali (**EMLA 2,5% ©**) mantenuta in sede con bendaggio occlusivo per almeno 60 minuti è estremamente efficace (l'85% dei soggetti trattati con EMLA dimostra un significativo effetto analgesico) (Fetzer, 2002) per quelle procedure che possono essere differibili, realtà comunque molto comune anche in Pronto Soccorso. L'applicazione può essere eseguita dall'infermiera al momento del *triage*, senza rallentare in alcun modo la normale attività del reparto.

Per quanto riguarda le suture, invece, la tecnica tradizionale prevede l'infiltrazione dei lembi della ferita con **lidocaina** o derivati: il dolore dovuto a questa procedura può essere significativamente ridotto preferendo soluzioni tamponate con bicarbonato (Bartfield et al., 1990), ma l'infiltrazione, come tutte le procedure che richiedono un ago, può essere causa di paura e agitazione nei bambini e diventare quindi piuttosto complicata. Un'alternativa di grandissima efficacia è rappresentata dal gel anestetico **LAT** (una mistura di lidocaina, adrenalina e tetracaina) (Singer et al., 2000) che deve essere tenuta in sede per circa 30 minuti, valutando l'effetto tenendo conto dello sbiancamento dei tessuti dovuto alla vasocostrizione. Dopo tale intervallo è possibile procedere alla sutura o comunque all'infiltrazione con lidocaina tamponata all'1% senza che l'infiltrazione crei disagio al bambino, riducendo quindi anche l'eventuale necessità di sedazione (O'Connor et al., 2010). Il gel LAT può essere sempre

utilizzato, tranne nel caso in cui le ferite interessino le cartilagini con vascolarizzazione terminale (naso, orecchie), per il rischio teorico di ischemia, le dita per il rischio che il bambino, soprattutto se piccolo, lo porti alla bocca e le mucose, per il rischio di convulsioni.

Sedazione minima

È possibile che ci siano dei bambini per i quali è necessario ricorrere ad una sedazione, ovvero di una riduzione medicalmente indotta dello stato di coscienza. Al fine di evitare che sia la sedazione stessa ad essere fonte di *stress* e paura è opportuno scegliere farmaci che possano essere somministrati nel modo meno invasivo possibile. Il farmaco d'elezione è sicuramente il **midazolam**, una benzodiazepina idrosolubile dotata di proprietà ansiolitiche e ipnotiche e in grado di dare un'amnesia anterograda. Molto vantaggiosa la somministrazione endonasale con il dispositivo "MAD" che permette la diffusione con atomizzazione del principio attivo (Calligaris et al., 2010), o sublinguale, entrambe con una latenza di azione di pochi minuti. Il midazolam ai dosaggi consigliati (0.2-0.7 mg/kg endonasale e 0.2-0.5 mg/kg sublinguale) ed in monoterapia non richiede digiuno, raggiungendo un effetto ipnotico "completo" ma comunque di breve durata nel 60% circa dei pazienti. I bambini che rimangono vigili manifestano comunque una minore agitazione e combattività con amnesia anterograda nel 95% dei casi. In una percentuale molto variabile di bambini (1-15%) può presentarsi un effetto paradosso con successiva agitazione psicomotoria, disforia, pianto inconsolabile (Badina et al., 2010).
Una buona soluzione per dolori lievi o lievi-moderati può essere rappresentata poi dal **protossido d'azoto**, un anestetico inalatorio somministrato sotto forma di una miscela gassosa al 50% di ossigeno: il protossido ha un ottimo profilo di sicurezza (Zier et al., 2011) ed ha la peculiarità di poter essere somministrato solo per il tempo in cui è effettivamente necessario, infatti la maschera attraverso cui il gas è erogato viene gestita dal bambino stesso (più efficace nel bambino in età scolare piuttosto che nel piccolo); una volta assicurata la maschera al polso, il bambino viene invitato a respirare normalmente inalando il gas per qualche minuto prima che si possa iniziare la procedura in questione (il tempo di attesa per il raggiungimento della sedazione varia da bambino a bambino, ma è comunque piuttosto breve, nell'ordine di 3-10 minuti); al termine della procedura il bambino torna a respirare immediatamente la normale aria-ambiente smaltendo quasi istantaneamente il gas, eliminato con la respirazione stessa. In monoterapia non richiede il digiuno e si presta pertanto molto bene nelle situazioni di urgenza; inoltre, una volta smaltito l'effetto, il paziente può allontanarsi sulle sue gambe senza necessità di ulteriore monitoraggio. L'associazione con midazolam (nasale o per os) è molto vantaggiosa e sicura. L'associazione con fentanest nasale è anche molto vantaggiosa; è segnalata peraltro un'aumentata incidenza di sedazione profonda e di vomito come evento avverso in funzione della durata dell'inalazione di protossido (Seth et al., 2012). Dal momento che è segnalato un potenziale, seppur controverso rischio di teratogenicità, la legislazione italiana prevede ancora dispositivi ambientali di smaltimento del gas che limitano molto l'utilizzo degli apparecchi portatili (FDA Drug Bull. 1981) oppure l'utilizzo di apparecchiatura con apposito sistema di valvola *on demand* e *scavenging* incorporato.

Sedazione moderata-profonda

Un addestramento dedicato con un contesto assistenziale strutturato (presenza di rianimazione in ospedale e condivisone dei protocolli con gli anestesisti) è invece necessario per il pediatra che pratica analgo-sedazione profonda utilizzando associazioni tra **propofol, midazolam, ketamina o fentanest** endovena per procedure dolorose maggiori (endoscopie, puntati midollari, punture lombari, riduzione di fratture) che richiedono un grado di immobilità ed anestesia maggiore. La letteratura internazione ha di fatto ormai da tempo sancito l'efficacia e la sicurezza della sedazione profonda gestita da non anestesisti in questo contesto (Krauss et al., 2006, Melendez, 2009).

Conclusioni e futuri spazi di ricerca

Il dolore è un sintomo di rilievo nel paziente che accede al Pronto Soccorso. L'evidenza della letteratura dimostra che è ancora insufficientemente riconosciuto e trattato.
In realtà gli strumenti a disposizione del pediatra sia in ambito di analgesia in generale che di gestione del dolore da procedura sono molti e alcuni di questi di facile e sicura applicazione, tanto che si può tranquillamente affermare che un'inadeguata gestione al giorno d'oggi può essere attribuibile più a carenze culturali ed organizzative che a mancanza di strumenti adeguati. I futuri spazi di ricerca dovranno rispondere all'esigenza di avere farmaci e tecniche sempre più sicuri ed efficaci e allo sviluppo di protocolli organizzativo-gestionali che permettano di ampliare l'offerta di analgesia. La gestione della patologia cronica è la sfida della pediatria del futuro ed in questo senso uno spazio particolare andrà anche dedicato all'approfondimento del riconoscimento e della gestione del dolore nel bambino con deficit cognitivo associato a malattia cronica.

Box di orientamento

Cosa si sapeva prima:
I dolore va trattato in base alla sua entità e con i farmaci adeguati basandosi sulla scala analgesica dell'OMS.

Cosa si sa oggi:
Il dolore va sempre misurato con le scale adeguate; trattare il dolore in Pronto Soccorso non maschera il quadro clinico.

Quali ricadute sulla pratica clinica:
Il dolore procedurale va prevenuto, ci si può avvalere sia di metodi non farmacologici (per es. distrazione) sia di metodi farmacologici (per es.anestesia locale con EMLA, LAT).

Bibliografia

Alexander J, Manno M. *Underuse of analgesia in very young pediatric patients with isolated painful injuries.* Ann Emerg Med 2003;41:617-22.

***Review* di rilievo che definisce epidemiologicamente la rilevanza dello scarso trattamento del dolore in Pronto Soccorso.

Anand KJS, Phil D, Hockey PR. *Pain and its effects in the human neonate and fetus.* NEJM 1987;21:1321-9.

Badina L, Minute M, Barbi E. *La sedazione procedurale nel 2010: i farmaci.* Quaderni acp 2010;17:206-9.

Bailey B, McManus BC. *Treatment of children with migraine in the emer-*

gency department: a qualitative systematic review. Pediatr Emerg Care 2008 May;24(5):321-30.

Barbi E, Massaro M, Badina L. *Measuring pain in children with cognitive impairment and cerebral palsy: a multiregional survey in the use of specific pain scales.* Pediatr Emerg Care 2011 Dec;27(12):1216.

Bartfield JM, Gennis P, Brever B, et al. *Buffered versus plain lidocaine as a local anesthetic for simple laceration repair.* Ann Emerg Med 1990;19:1387-9.

Bellieni CV, Cordelli DM, Raffaelli M, et al. *The effect of watching TV during venipuncture.* Arch Dis Child 2006;91:1015-7.

* Lavoro metodologicamente ineccepibile che mostra l'efficacia di una tecnica di distrazione di facile e immediato uso in Pronto Soccorso.

Benini F, et al. *Il dolore nel bambino. Strumenti pratici di valutazione e terapia.* Ministero della Salute, 2010; http//www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1256_allegato.pdf.

**Testo di riferimento per il pediatra italiano, esauriente, completo e sintetico al tempo stesso.

Breau LM, Burkitt C. *Assessing pain in children with intellectual disabilities.* Pain Res Manag 2009;14:116-20.

Breau LM, McGrath PJ, Camfield CS, et al. *Psychometric properties of the non communicating children's pain checklist-revised.* Pain 2002;99:349-57.

Brown JC, Klein EJ, Lewis CW, et al. *Emergency department analgesia for fracture pain.* Ann Emerg Med 2003;42:197-205.

Calligaris L, Davide Z, Alessandra M, et al. *Concentrated midazolam for intranasal administration: a pilot study.* Pediatr Emerg Care 2011;27:245-7.

Carbajal R, Veerapen S, Couderc S, et al. *Analgesic effect of breast feeding in term neonates: randomised controlled trial.* BMJ 2003;326:13.

Carta dei Diritti del Bambino in Ospedale. IRCCS Burlo Garofolo - IRCCS Bambino Gesù - IRCCS G.Gaslini - AO Meyer 2003.

Del Torso S, Granzon R, Moretti C, et al. *L'urgenza pediatrica: i bisogni e le aspettative dell'utente.* Medico e Bambino 2002;21:182-5.

Fetzer SJ. *Reducing venipuncture and intravenous insertion pain with eutectic mixture of local anesthetic.* A meta-analysis. Nurs Res 2002;51:119-24.

Fitzgerald M, Beggs S. *The neurobiology of pain: developmental aspects.* Neuroscientist 2001;7:246-57.

Forrest JB, Heitlinger EL, Revell S. *Ketorolac for postoperative pain management in children.* Drug Saf 1997;16:309-29.

French GM, Painter EC, Coury DL. *Blowing away shot pain: a technique for pain management during immunization.* Pediatrics 1994;93:384-8.

Ghai B, Makkar JK, Wig J. *Postoperative pain assessment in preverbal children and children whith cognitive impairment.* Paediatr Anaesth 2008;18:462-77.

Kokki H, Lintula H, Vanamo K, et al. *Oxycodone vs placebo in children with undifferentiated abdominal pain: a randomized, double-blind clinical trial of the effect of analgesia on diagnostic accuracy.* Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:320-5.

Krauss B, Green SM. *Procedural sedation and analgesia in children.* Lancet 2006;367(9512):766-80.

** *Review* sulla sedazione procedural in età pediatrica. Testo di facile lettura e conseguenti "take home messages" pur con approccio metodologico molto rigoroso.

Lawrence J, Alcock D, McGrath P, et al. *The development of a tool to assess neonatal pain.* Neonatal Netw 1993;12:59-66.

Massaro M, Pastore S, Ventura A, et al. *Pain in cognitively impaired children: a focus for general pediatricians.* Eur J Pediatr 2012 Mar 20.

* *Review* sull'importanza del riconoscimento, adeguata misurazione e possibilità terapeutiche nella gestione del dolore nel bambino con deficit cognitivo. Lettura molto rilevante per acquisire consapevolezza nell'ambito di una patologia sicuramente misconosciuta e sotto-trattata.

McGrath PJ, Johnston G, Goodman JT, et al. *CHEOPS: a behavioral scale for rating postoperative pain in children.* In: Fields HL, ed. *Advances in Pain Research and Therapy*. New York: Raven Press, 1985; 395-402.

Melendez E, Bachur R. *Serious adverse events during procedural sedation with ketamine.* Pediatr Emerg Care 2009;25:325-8.

Merkel S, Voepel-Lewis T, Shayevitz J, et al. *The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children.* Pediatr Nurse 1997;23;293-7.

Merskey H, Bogduk N. *Pain Terms, a Current List with Definitions and Notes on Usage (pp 209-214) Classification of Chronic Pain*, Second Edition. IASP Task Force on Taxonomy, IASP Press. Seattle © 1994.

O'Connor G, Mullarkey C. *Topical anaesthesia in children: reducing the need for specialty referral.* Eur J Emerg Med 2010;17:97-100.

Papacci P, De Francisci G, Iacobucci T, et al. *Use of intravenous ketorolac in the neonate and premature babies.* Paediatr Anaesth 2004;14:487-92.

Peters JW, Koot HM, de Boer JB, et al. *Major surgery within the first 3 months of life and subsequent biobehavioral pain responses to immunization at later age: a case comparison study.* Pediatrics 2003;111;129-35.

Pitts SR, Niska RW, Xu J, et al. *National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2006 emergency department summary.* Natl Health Stat Report 2008;7:1-38.

Roukema J, Steyerberg EW, van Meurs A, et al. *Validity of the Manchester Triage System in paediatric emergency care.* Emerg Med J 2006;23:906-10.

Rupp T, Delaney K. *Inadequate Analgesia in Emergency Medicine.* Ann Emerg Med 2004;43:494-503.

Scott J, Huskisson EC. *Graphic representation of pain.* Pain 1976;2:175-84.

Seith RW, Theophilos T, Babl FE. *Intranasal Fentanyl and High-concentration Inhaled Nitrous Oxide for Procedural Sedation: A Prospective Observational Pilot Study of Adverse Events and Depth of Sedation.* Acad Emerg Med 2012;19:31-6.

Selbst SM, Clark M. *Analgesic use in the emergency department.* Ann Emerg Med 1990;19:1010-3.

Sharwood LN, Babl FE. *The efficacy and effect of opioid analgesia in undifferentiated abdominal pain in children: a review of four studies.* Paediatr Anaesth 2009;19:445-51.

Singer AJ, Stark MJ. *Pretreatment of lacerations with lidocaine, epinephrine, and tetracaine at triage: a randomized double-blind trial.* Acad Emerg Med 2000;7:751-6.

* Lavoro importante sull'efficacia e sicurezza di un gel anestetico per medicazione di lacerazioni cutanee molto diffuso in alcuni paesi ma non utilizzato, salvo rare eccezioni, in Italia.

Sinha M, Christopher NC, Fenn R, et al. *Evaluation of nonpharmacologic methods of pain and anxiety management for laceration repair in the pediatric emergency department.* Pediatrics 2006;117:1162-8.

Sparks LA, Setlik J, Luhman J. *Parental holding and positioning to decrease IV distress in young children: a randomized controlled trial.* J Pediatr Nurs 2007;22:440-7.

** Lavoro in ambito infermieristico che mostra l'alta efficacia di un semplice approccio comportamentale e gestionale.

Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. *Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures.* Cochrane Database Syst Rev 2010;:CD001069.

Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, et al. *Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances.* JAMA 2002;288:857-61.

Teratogenicity of nitrous oxide. FDA Drug Bull 1981;11:7.

Valkenburg AJ, van Dijk M, de Klein A, et al. *Pain management in intellectually disabled children: Assessment, treatment, and translational research.* Dev Disabil Res Rev 2010;16:248-57.

Wolfe TR, Braude DA. *Intranasal Medication Delivery for Children: A Brief Review and Update.* Pediatrics 2010;126;532-7.

** *Review* con grande potenzialità di grande ricaduta pratica nell'attività assistenziale di tutti i giorni.

Wong D, Baker C. *Pain in children: comparison of assessment scales.* Pediatr Nurs 1988;14:9-17.

Zier JL, Liu M. *Safety of high-concentration nitrous oxide by nasal mask for pediatric procedural sedation: experience with 7802 cases.* Pediatr Emerg Care 2011; 27:1107-12.

Corrispondenza

Marta Minute, Via Galilei 9, 34126 Trieste. Tel. +39 040 569910. Cell. +39 333 3518681. Fax. +39 0422 307018. Email: martaminute@gmail.com.

Diagnostica per immagini

In questo numero la rivista da ampio spazio al tema dell'*imaging* in pediatria. Accanto a un articolo generale sullo stato dell'arte e sui recenti sviluppi tecnologici in ambito neuroradiologico e radiologico vengono proposti due approfondimenti su tematiche nuove che ancora devono trovare una loro precisa collocazione nei diversi protocolli diagnostici, ma che si presentano entrambe di grande interesse trattando la prima le tecniche diagnostiche di studio mediante Risonanza Magnetica del rene e dell'apparato escretore: la "uro-RM" e la seconda la RM fetale nei sui utilizzi al di fuori del sistema nervoso centrale.
Nel primo articolo scritto dal sottoscritto, in collaborazione con Claudio Defilippi dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino, viene passato in rassegna il panorama delle diverse metodiche diagnostiche in ambito neuroradiologico e radiologico, sottolineando quanto si possa e si debba fare oggi soprattutto per contenere l'esposizione alle radiazioni ionizzanti dei piccoli pazienti, ma anche a sedazioni profonde la dove queste non fossero strettamente necessarie. In quest'ottica si sottolinea da un lato l'importanza dell'ecografia anche in aree non tradizionalmente studiate da questa metodica come il polmone e gli spazi pleurici e dall'altro della RM che deve guadagnare spazi nell'ambito della radiologia generale e sicuramente accorciare i tempi in neuroradiologia cercando di contenere la necessità della sedazione. La TC quando necessario deve oggi essere eseguita con apparecchiature stato dell'arte che consentono, grazie all'utilizzo di nuovi detettori e nuovi software di acquisizione, una sostanziale riduzione della dose erogata.
Sempre considerando le radiazioni erogate dalle tecniche di riferimento radiologiche e medico-nucleari è significativo l'apporto del secondo articolo a firma dei colleghi Marcello Napolitano e Gianpaolo Grumieri dell'Ospedale del Bambini V. Buzzi di Milano e Maria Beatrice Damasio dell'Istituto G. Gaslini di Milano sull'uso della uro-RM, tecnica nuova e promettente che se pure ancora in cerca di una sua precisa collocazione nell'iter diagnostico della patologia urologica pediatrica si sta affiancando sempre di più alle tecniche di riferimento anche per la varietà delle informazioni fornite che considerano non solo la valutazione di reni e apparato escretore, ma anche quella degli apporti vascolari.
Infine l'ultimo articolo di Lucia Manganaro dell'Università "La Sapienza" di Roma affronta il tema delle diagnosi prenatali mediante RM fetale nella patologia non neurologica. Anche in questo caso si tratta di una tecnica che deve ricevere conferme cliniche, ma che sempre maggiormente si sta affiancando alla ecografia ostetrica come tecnica di terzo livello.

Presentando questi articoli ai pediatri italiani vorrei infine cogliere l'occasione per una breve riflessione su quanto il moderno *imaging* stia cambiando non solo l'approccio diagnostico alle singole patologie, ma il modo stesso di considerare la malattia e il malato. La "rivoluzione" della TC prima e della RM poi ha consentito infatti di disporre di una quantità di informazioni impensabile fino a pochi anni fa. Una grande differenza con il passato è quindi quella che possiamo avere una idea della normalità e della patologia molto più completa e articolata, ma anche più sfuggente perché man mano che la tecnologia si evolve ci consente di vedere più cose o di vederle meglio aumentando la gamma di varianti anatomiche o patologiche, ma soprattutto di reperti per i quali non abbiamo una sicura risposta. Questa condizione ha incrementato negli anni recenti la produzione di "falsa patologia" o "patologia virtuale", con la conseguenza che il malato e purtroppo sempre più anche il medico credono maggiormente alla rappresentazione virtuale della malattia che non alla malattia stessa, sovvertendo uno dei principi cardine della nostra professione. Credo che ancora nessuno abbia fatto i conti di quanto possa costare e non solo in termini economici questo girare attorno alla "dubbia immagine".
Appare evidente che per invertire questa tendenza radiologia e clinica devono essere come non mai prima in continua e costante collaborazione, da neuroradiologo avverto la crescente necessità di riaffermare la centralità della medicina che si forma attorno alla persona e non alle sue rappresentazioni digitali. Solo in questo modo potremo sfruttare pienamente le preziosissime e innumerevoli informazioni che riusciamo a ottenere da queste macchine meravigliose

Fabio Triulzi
Direttore UOC di Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
Presidente Associazione Italiana di Neuroradiologia - AINR

La diagnostica per immagini in pediatria: il presente e gli sviluppi futuri

Fabio Triulzi[1], Claudio Defilippi[2]
[1]UOC di Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
[2]UOC Radiologia Pediatrica, Az. Ospedaliero-Universitaria Molinette-OIRM-S. Anna-CTO, Ospedale Infantile Regina Margherita, Torino

Riassunto

In questo articolo verranno considerati i recenti progressi e i possibili sviluppi futuri della diagnostica per immagini in pediatria. In campo neuro-radiologico l'approccio al sistema nervoso del bambino è drammaticamente cambiato in questi ultimi 20 anni essendo ormai la risonanza magnetica (RM) diventata la tecnica di prima scelta nella stragrande maggioranza delle patologie. Oggi il problema non è più scegliere fra RM e tomografia computerizzata (TC), ma piuttosto quale protocollo di acquisizione RM sia più corretto utilizzare per una determinata patologia.
In ambito non neurologico l'approccio diagnostico rimane viceversa legato a diverse modalità di indagine che comprendo la radiografia tradizionale, l'ecografia, la TC e la RM. La sfida del radiologo pediatra moderno è quella di poter coniugare la miglior accuratezza diagnostica con la minor invasività, sia in termini di riduzione della dose di radiazione ionizzante erogata che della necessità di sedazione o anestesia del piccolo paziente.

Summary

In this review recent progress and possible future development of pediatric diagnostic imaging will be addressed. During the last twenty year neuroradiology has dramatically changed its diagnostic approach to central nervous system (CNS) diseases being at present Magnetic Resonance Imaging (MRI) the technique of choice for almost all the major pathological conditions of pediatric CNS. The main question is rapidly changing from whether or not MR, is superior to Computerized Tomography (CT), to which is the ideal MR acquisition technique and protocol for a specific clinical question.
In body imaging the radiological approach still has to consider different techniques: from conventional x-ray to ultrasound, CT and MRI. The great challenge is to design an ideal protocol for any different clinical conditions in which the best technique is coupled with the minor invasiveness, considering first of all the need to reduce x-rays exposure to the minimum achievable, but also the need to reduce sedation or anesthesia.

Introduzione

Negli ultimi 20 anni la diagnostica per immagini in pediatria ha aumentato esponenzialmente non solo il numero di prestazioni, ma anche la sua importanza nel processo diagnostico ed in alcuni casi terapeutico delle principali patologie infantili.
In questo articolo verranno considerate le diverse tecniche diagnostiche alla luce delle loro applicazioni attuali e di quelle potenziali future. Si partirà dall'attualità della radiologia tradizionale per arrivare alle tecniche avanzate delle Risonanza Magnetica, passando per le applicazioni sempre più importanti nella routine clinica dell'ecografia e per il ruolo discusso, ma in alcuni casi ancora insostituibile ed essenziale, della Tomografia Computerizzata.
Nella valutazione delle applicazioni attuali e degli sviluppi futuri verrà considerato da un lato l'ambito neuroradiologico e dall'altro quello della radiologia generale. È fuor di dubbio che questi due ambiti abbiano dei punti di vista molto differenti nelle modalità di applicazione e d'uso delle tecniche di *imaging*: lo studio del sistema nervoso è ormai prerogativa quasi esclusiva della RM, mentre in particolare la valutazione dell'addome, del torace e dei tessuti molli richiede un approccio sinergico fra tutte le diverse tecniche di *imaging* tradizionale e avanzato.
L'obiettivo è quindi quello poter dare al pediatra una visione nel contempo sintetica, ma sufficientemente completa della radiologia e della neuroradiologia pediatrica oggi e di quanto possiamo aspettarci o auspicare nell'immediato futuro.

La neuroradiologia pediatrica

Lo sviluppo della neuroradiologia pediatrica è stato dirompente in questi ultimi anni ed ha contribuito a migliorare la comprensione di diversi quadri patologici per i quali si avevano in precedenza informazioni legate unicamente ai dati neuropatologici; ma un conto è poter osservare alcuni quadri che arrivano al patologo e che sono necessariamente selezionati in base alla gravità clinica, un altro è poter indagare l'anatomia in vivo in popolazioni numerose.
Si pensi ad esempio ai progressi di questi anni nelle conoscenze delle malformazioni dello sviluppo corticale prima relegate a pochi approssimativi capitoli ed oggi declinate in numerosissime varianti (Barkanch et al., 2012) o alla conoscenza dei processi maturativi dei primi anni di vita che coinvolgono la mielina, ma anche le progressive modificazioni della corteccia cerebrale.

Tomografia Computerizzata versus Risonanza Magnetica

Artefice di questi progressi è la Risonanza Magnetica (RM). Contrariamente a quanto avviene in Radiologia Pediatrica, infatti, il neuroradiologo ha di fatto un'unica opzione diagnostica essendo la RM la tecnologia di prima scelta per lo studio del Sistema Nervoso Centrale (SNC) in pressoché tutte le principali problematiche diagnostiche. La RM ha infatti una accuratezza diagnostica nettamente superiore alla TC e inoltre la TC rappresenta il residuo reale problema nel contenimento delle radiazioni ionizzanti somministrate ai pazienti e alla popolazione. Se infatti solo il 10% delle indagini con raggi X è dovuta alla TC, questa

Tabella I.
Dose erogata da alcuni esami radiologici in confronto alla dose della Radiografia (Rx) del Torace.

Esame	Dose effettiva (mSv)	N° Rx torace per dose equivalente	Rischio di neoplasia	Periodo equivalente di radiazioni del fondo ambientale
Rx Torace	0,02	1	1/1 milione	3 giorni
Rx Cranio	0,07	3,5	1/300.000	11 giorni
Cistografia	1	50	1/10.000	6 mesi
Rx Rachide lombare	1,3	65	1/8.000	7 mesi
TC Cranio	2,3	115	1/5.000	1 anno
TC Torace	8	400	1/1.500	3,6 anni
TC Addome	10	500	1/1.000	4,5 anni

rappresenta il 50% della fonte di radiazioni ionizzanti provenienti dalla diagnostica per immagini (Sorantin et al., 2012).
Per dare un'idea di quale sia l'entità della dose erogata da un TC può essere utile paragonarla a quella di una semplice radiografia del torace o al fondo naturale, emesso dalle sostanze radioattive presenti nel suolo terrestre, che la popolazione assorbe ogni anno. La media del fondo naturale per la terra è di circa 2.3 mSv all'anno, anche se in Italia, per la sua particolare composizione geologica, è nettamente maggiore (3.4 mSv/anno). Come si vede in Tabella I, una TC del cranio corrisponde a circa un anno di radiazioni del fondo naturale e a ben più di 100 radiografie del torace. Questi dati risalgono tuttavia ad una decina di anni fa. Nell'ultimo decennio la tecnologia si è molto evoluta nel calibrare e "personalizzare" la dose erogata in ragione delle dimensioni e della forma del paziente. Le dosi si sono nettamente ridotte, in particolare per le TC del torace. Per quanto riguarda il cranio è tuttavia difficile scendere sotto i 2-1.8 mSv, con una dose per singolo esame che rimane quindi importante se paragonata alla semplice radiografia del torace.
Queste considerazioni hanno indotto le case produttrici a sviluppare enormemente gli aspetti tecnologici della radioprotezione, anche se come si è visto, esistono ad oggi dei limiti difficili da superare e, l'accorgimento più importante rimane quello di seguire in modo attento

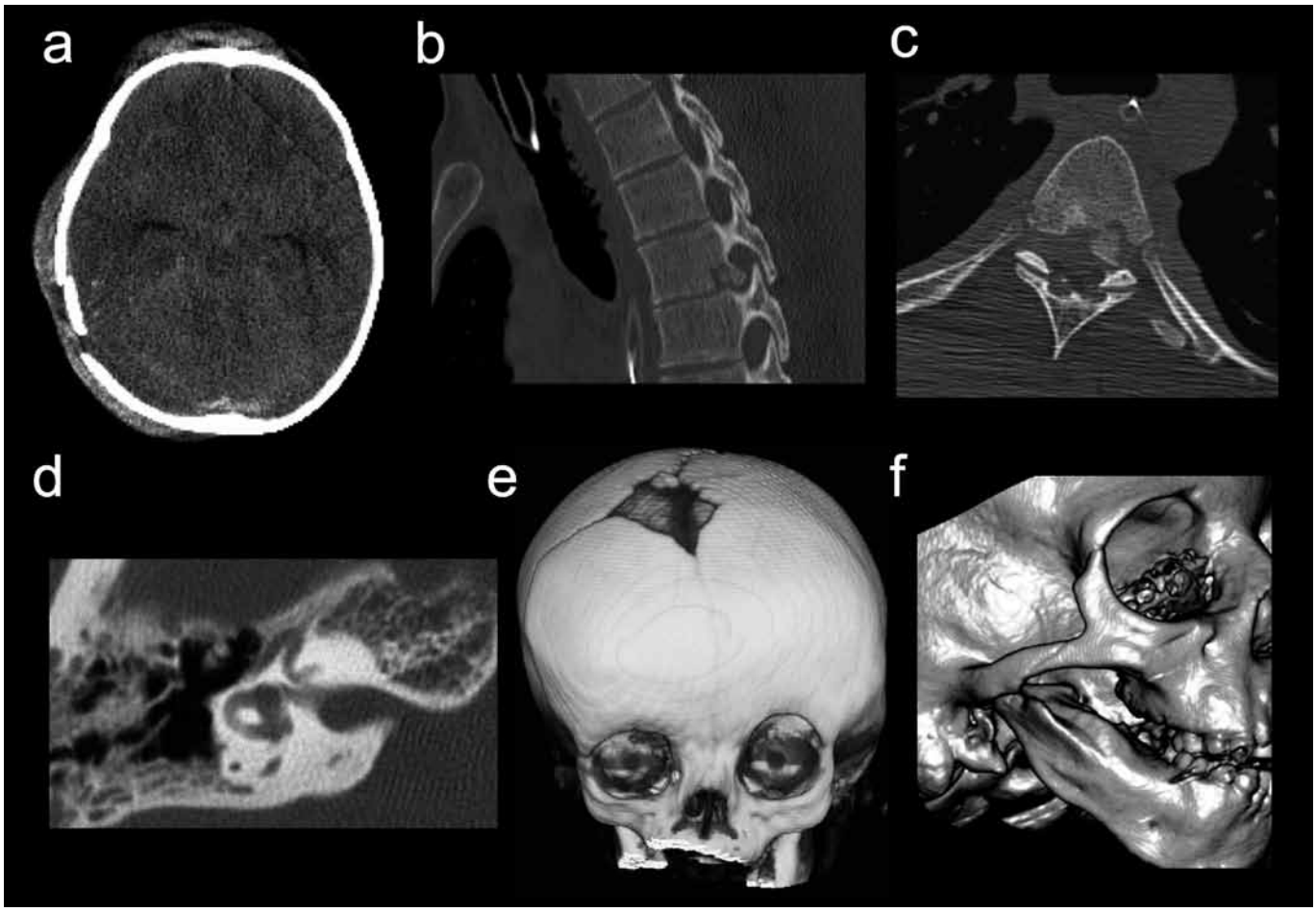


Figura 1.
La TC in neuroradiologia. Esempi di usi giustificati della TC in neuroradiologia. a. Trauma cranico con frattura e diffuso edema cerebrale, b-c. Trauma del rachide dorsale con frattura dello spigolo somatico posteriore, d. Studio dell'orecchio medio ed interno, e. Craniosinostosi, f. Malformazione del blocco facciale.

e responsabile il *principio di giustificazione*, riportato dal decreto legislativo 187/2000, che obbliga il medico radiologo a sottoporre un paziente a studio TC solo quando se ne dimostri l'effettiva necessità e non siano proponibili esami alternativi.
La domanda è quindi: quando ancora richiedere una TC?
In Tabella II sono schematizzate le residue indicazioni per lo studio TC in neuroradiologia.
Possiamo in sintesi affermare che la TC oggi rimane la tecnica di prima scelta nell'ambito dell'emergenza-urgenza neurologica-neurochirurgica e nelle patologie dell'osso, quindi alterazioni e malformazioni del massiccio facciale, del cranio e dell'orecchio medio e interno (Fig. 1). Può ancora essere parzialmente giustificata la richiesta di esami effettuati allo scopo di evidenziare calcificazioni endocraniche associate a patologie, poiché, seppure oggi esistano modalità di acquisizione RM molto sensibili alla presenza di calcio, non sono ancora del tutto diffuse e di semplicissima interpretazione.

Tabella II.
La TC in Neuroradiologia Pediatrica.

- Urgenze traumatiche: cranio-encefalo-rachide
- Urgenze non traumatiche: ictus ischemico-emorragico
- Follow-up chirurgico
- Patologia dell'orecchio medio-interno
- Patologia del massiccio facciale (sinusopatie)
- Malformazioni cranio-massiccio facciale-rachide
- Ricerca calcificazioni endocraniche?

Un discorso a parte merita lo studio dei seni paranasali.
Secondo le indicazioni delle letteratura lo studio dei seni paranasali mediante la radiografia convenzionale non è più giustificato (American Academy of Pediatrics, 2001; American College of Radiology). La dose è senz'altro ridotta rispetto alla TC, ma le informazioni sono estremamente limitate rispetto a quanto può fornire una TC oggi con acquisizioni volumetriche e ricostruzioni multiplanari. Inoltre lo studio dei seni paranasali può essere eseguito con una dose contenuta, poiché l'obiettivo non è una valutazione dei tessuti molli per i quali in ogni caso la TC ha una bassa capacità di caratterizzazione, ma una valutazione complessiva dello stato di pervietà e pneumatizzazione dei seni paranasali e delle fosse nasali (Fig. 2). Secondo l'American College of Radiology nell'ambito delle banali infezioni delle prime vie respiratorie le indicazione all'esecuzione di una TC sono legate alla presenza di rinosinusiti croniche e/o ricorrenti e alla sospetta presenza di associazione con poliposi (American College of Radiology; Leo et al., 2012).

La Risonanza Magnetica nello studio del Sistema Nervoso Centrale nel bambino

Definite le indicazioni ancora presenti per un studio TC, tutto il resto non deve porre dubbi al pediatra: la tecnica di scelta è la RM. Oggi tuttavia dire semplicemente RM può significare poco. Dalla sua introduzione nella pratica clinica nella prima metà degli anni Ottanta sono ormai passati quasi 30 anni e la tecnologia si è notevolmente evoluta, aumentando considerevolmente la quantità di informazioni che un esame RM può offrire. Dobbiamo quindi definire prima i requisiti minimi di un esame RM dell'encefalo di un bambino e analizzare secondariamente le tecniche di acquisizione aggiuntive che possono essere impiegate in ambiti di patologie selezionate.
La RM è una tecnica multiparametrica, la sua elevata accuratezza diagnostica è dovuta proprio al fatto che il contrasto presente nelle sue immagini dipende non da un solo parametro come la TC (il coefficiente di assorbimento dei raggi X), ma da diversi parametri di cui i più importanti sono i due tempi di rilassamento T1 e T2, ma anche altri che concorrono a modificare significativamente il contrasto, come la densità dei protoni stessi, la presenza di fluidi in movimento (sangue e liquor) o di sostanza paramagnetiche endogene (calcio, derivati dell'emoglobina, etc) (Fig. 3).

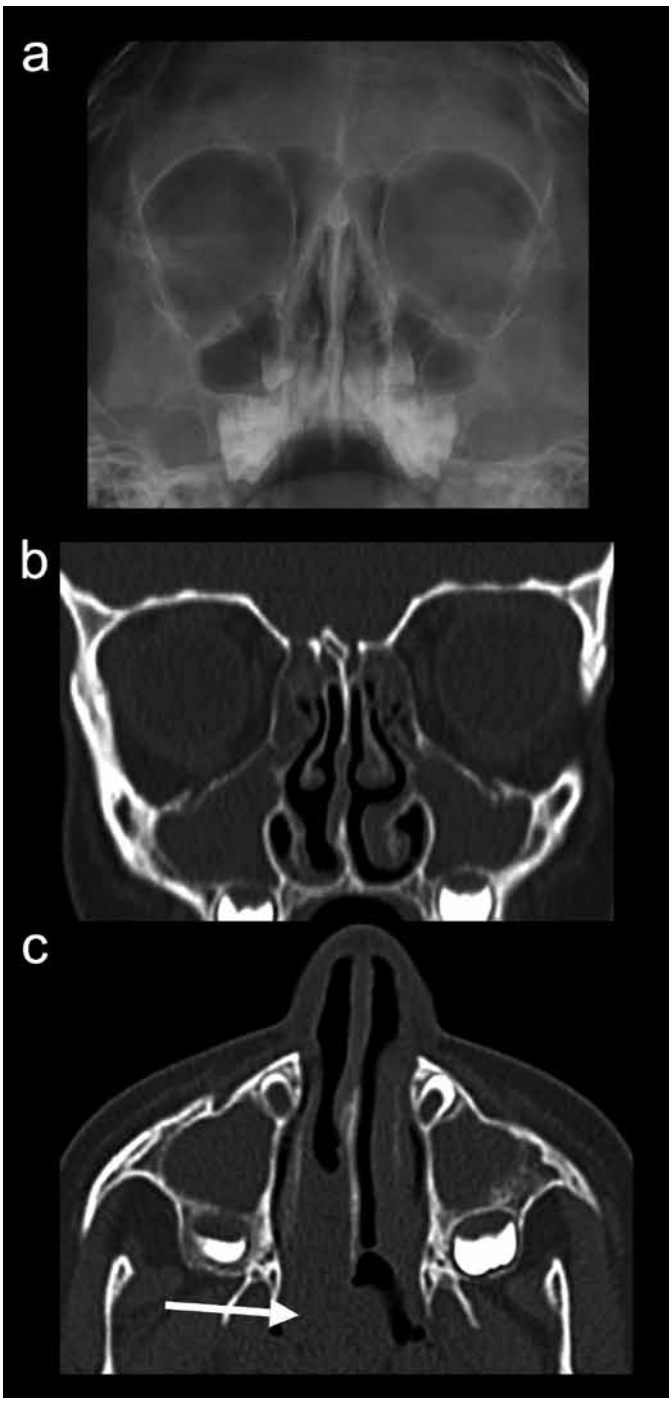


Figura 2.
Studio dei seni paranasali. a. Rx convenzionale, proiezione di Waters: Si riconoscono i seni mascellari e una iniziale pneumatizzazione in corrispondenza dei seni frontali in bambino di 6 anni. Modesto ispessimento della mucosa del seno mascellare di sin. b-c TC volumetrica dei seni paranasali con ricostruzioni coronali (b) e assiali (c), In questo caso, sempre di un bambino di 6 anni, si dimostra una obliterazione della regione del complesso ostio-meatale e un completo opacamento dei seni mascellari. Si associa una formazione polipoide che oblitera la parte posteriore della fossa nasale di sinistra (freccia c).

Uno studio RM deve quindi tener conto di tutte queste principali componenti e deve essere costituito da immagini che possano essere rappresentative anzitutto del contrasto T1 e del contrasto T2, ma che non perdano il contributo degli altri principali fattori determinanti il contrasto.
La RM è anche una tecnica multiplanare, cioè a dire consente acquisizioni dirette in tutti i piani dello spazio; quindi un esame RM deve poter valutare non solo il piano di riferimento che rimane quello assiale, ma anche il piano sagittale (la sezioni sagittale mediana è fondamentale per lo studio delle strutture della linea mediana dell'encefalo) e quello coronale (le sezioni coronali sono ad esempio indispensabili per studiare i lobi temporali).
Questo schema che rappresenta i "requisiti minimi" deve poi essere adeguato all'età del bambino. Ad esempio l'assenza di mielina del neonato modifica radicalmente i rapporti di contrasto fra la sostanza bianca e la sostanza grigia e sia le sequenza di acquisizione T1 che quelle T2 devono essere modificate per poter consentire un corretto contrasto fra queste strutture.
Infine nei bambini al di sotto di 5-6 anni è pressoché inevitabile dover ricorrere alla sedazione per poter eseguire in modo corretto e completo un esame RM. Se un esame RM con caratteristiche "di minima" completo è di fatto un esame che teoricamente può essere eseguito in qualsiasi centro dotato di un apparecchio RM di 1.5 T, gli esami in sedazione presuppongono l'esistenza di un *team* dedicato di anestesisti che conosca le tecniche idonee di sedazione profonda nel bambino, possibilmente in un contesto qualificato per le patologie pediatriche. Appare quindi evidente che questo tipo di esame potrà essere eseguito solo in centri dedicati con conoscenze approfondite in Neuroradiologia Pediatrica.
Esistono inoltre una serie di tecniche definite in vario modo, sovente con il termine ambiguo di tecniche "avanzate", che consentono ulteriori approfondimenti mirati in diverse patologie. Ad eccezione

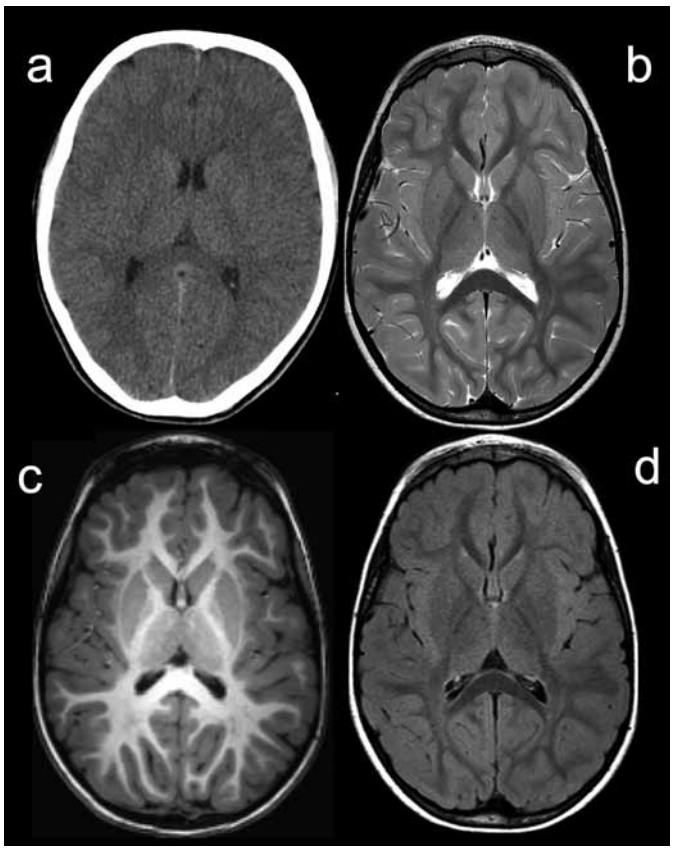


Figura 3.
Multiparametricità della RM. Nei confronti di una TC (a) l'immagine RM non è caratterizzata da un solo parametro, ma da diversi fattori come il tempo di rilassamento T2 (immagine T2 pesata in b), da tempo di rilassamento T1 (immagine T1 pesata in c) e dall'insieme dei due fattori oltre alla densità dei protoni (immagine FLAIR in d).

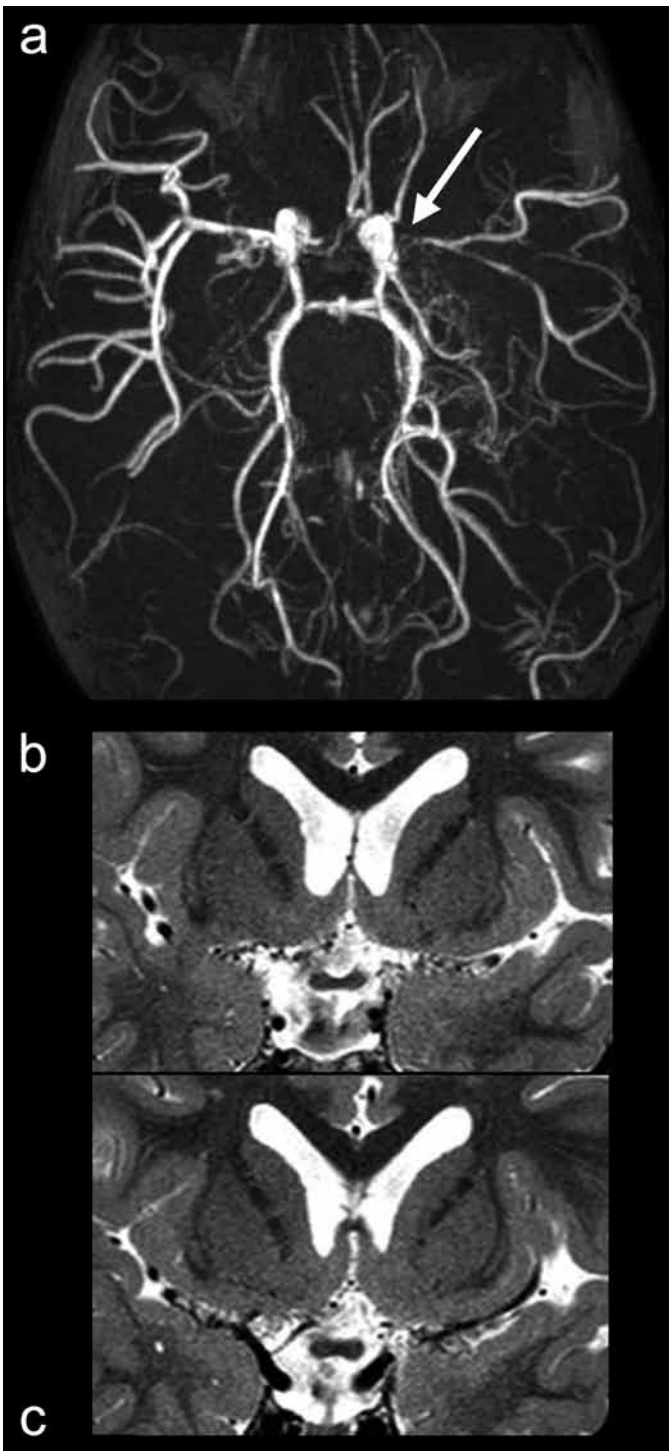


Figura 4.
Moyamoya. AngioRM (a) e sezioni coronali T2 dipendenti passanti per le regioni silviane (b, c). Lo studio angioRM dimostra chiaramente una stenosi serrata a livello della biforcazione carotidea sinistra e all'origine dell'arteria cerebrale media di questo lato (freccia) con una fitta rete di piccoli vasi anastomotici profondi (le nuvole di fumo angiografiche da cui il nome giapponese). Una iniziale stenosi è visibile anche contro-lateralmente. La fitta rete di vasi perforanti si intravede anche nelle immagini T2 dipendenti.

della Angiografia RM, ormai entrata nell'uso routinario queste tecniche non sono usualmente ricomprese nei nomenclatori e tariffari regionali e quindi non sono prescrivibili con il comune ricettario. Vale quindi la pena cercare di comprendere dove sia dimostrata ad oggi una loro reale utilità clinica e dove ancora siano unicamente uno strumento di ricerca.

Angio RM

Tecniche di angiografia sia arteriosa che venosa dei vasi intracranici sono in uso da ormai più di 20 anni (Huisman et al., 2010). Nel corso del tempo la qualità delle immagini e in particolare la loro risoluzione spaziale è molto migliorata ed oggi le angiografie RM arteriose intracraniche ottenibili con un apparecchio ad alto campo (3 T) (Dagia et al., 2008) hanno una risoluzione considerevole, seppure ancora inferiore alla angiografia per cateterismo (Fig. 4). Nella realtà clinica tuttavia gli apparecchi 3T in Italia possono essere utilizzati solo in ambito di ricerca e quanto prodotto da un apparecchio standard 1.5 T nella routine quotidiana può essere relativamente modesto. Per queste ragioni non si deve ricorrere all'angiografia intracranica per studiare piccoli vasi o piccole malformazioni vascolari, ma solo per escludere patologie relativamente grossolane, ad esempio nel sospetto di un moyamoya o in presenza di malattie che favoriscano una iperplasia intimale o per quanto riguarda il versante venoso nel sospetto di una trombosi venosa, sempre tuttavia da eseguire assieme ad un esame tradizionale.

Diffusione

Le tecniche che studiano la diffusione sono in grado di rappresentare mediante immagini i microscopici movimenti spontanei delle molecole d'acqua (moti browniani) legati in buona parte alle modalità di legame dell'acqua e alla sua compartimentalizzazione oltre che ovviamente alla temperatura. Nelle loro espressione più semplice, che consiste nella produzione di immagini con contrasto dipendente dalla diffusione (Diffusion Weighted Imaging – DWI) o direttamente con mappe parametriche espressione del coefficiente di diffusione (Apparent Diffusion Coefficent – ADC), sono ormai entrate nella pratica clinica routinaria. Questo è stato reso possibile oltre che ovviamente dal contenuto informativo dalla loro rapidità di acquisizione (anche meno di 1 minuto). Inizialmente la loro applicazione principale era nell'ambito dell'ischemia cerebrale focale o diffusa per la particolare sensibilità della sequenza all'edema citotossico (Huppi et al., 2006) Attualmente trovano impiego in diverse patologie: dai tumori cerebrali dove consentono di ottenere informazioni sul grado di cellularità (Fig. 5) (Rumboldt et al., 2006; Schneider et al., 2006), alle infezioni per una particolare sensibilità alla presenza di ascessi, alle malattie metaboliche con modificazioni di segnale in particolari forme di edema come quello intramielinico o osmolare.

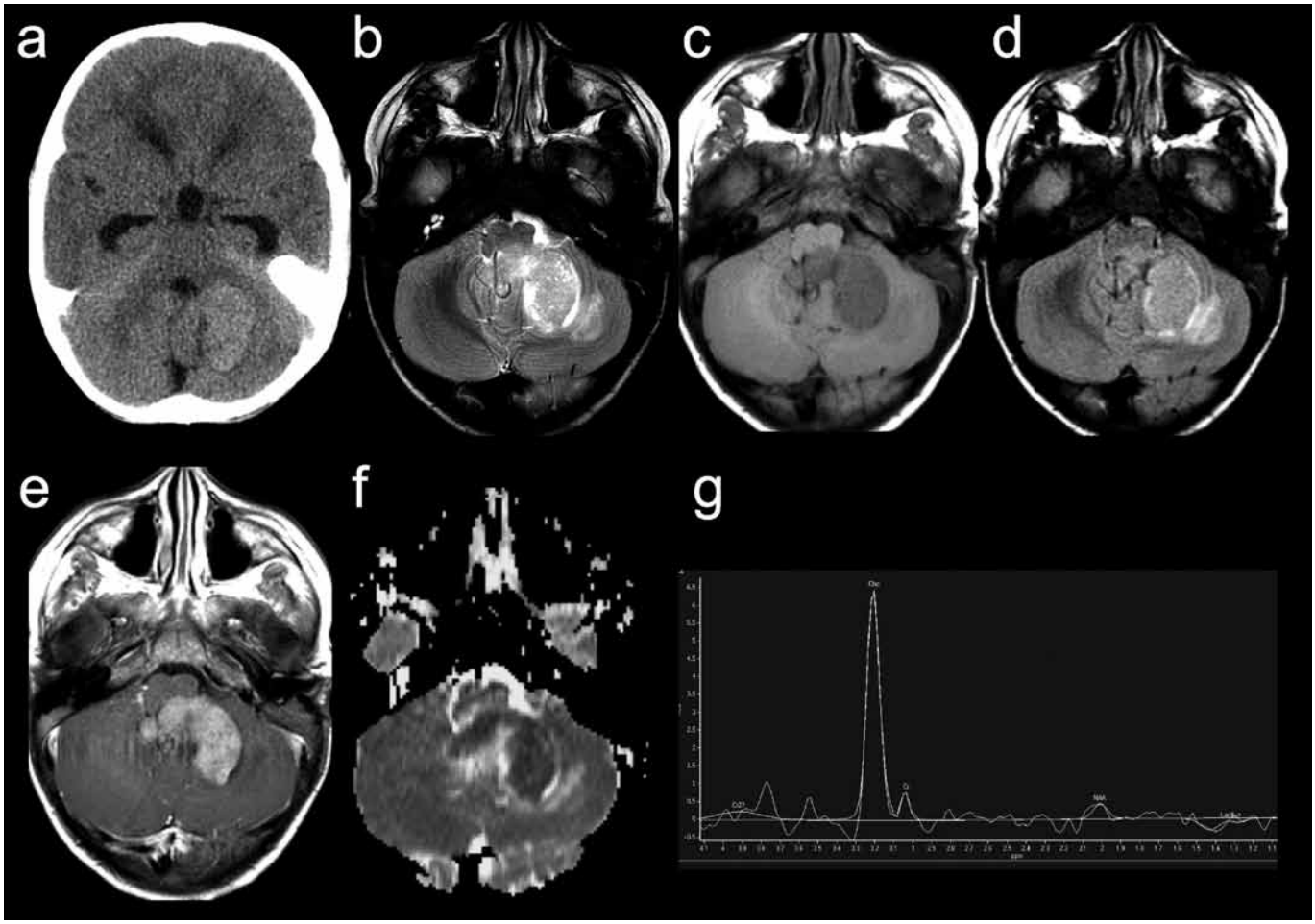


Figura 5.
Medulloblastoma. Studio TC di base (a), RM Immagine T2 dipendente (b), T1 dipendente (c) FLAIR (d), T1 dipendente dopo mezzo di contrasto (e), immagine relativa al coefficiente di diffusione (f), spettroscopia (g). Si dimostra come la RM offra, grazie alla multiparametricità, molte più informazione che non la semplice TC. È quindi più semplice il tentativo di caratterizzazione del tumore. Nella immagine in f il tumore appare ipointenso; in altre parole vi è una restrizione della diffusione che è indice di alta cellularità (e quindi di maggior aggressività); anche il quadro della spettroscopia è compatibile con un tumore aggressivo.

Spettroscopia

Fra le cosiddette tecniche avanzate è la più datata, nasce ancora prime delle tecniche di *imaging* e consente di avere informazioni sulla presenza e sulla concentrazione relativa di alcuni metaboliti cerebrali, in particolare l'acido N-acetilaspartato, la creatina e la colina (Vigneron, 2006). Attualmente la maggior parte delle apparecchiature RM 1.5T possiede *software* automatici che consentono di valutare dei singoli volumi di encefalo delle dimensioni minime attorno ad 1 cm posizionati sulla base delle immagini RM. Da questi esami che, tuttavia, non possono ancora considerarsi del tutto routinari, si ottengono oggi informazioni importanti soprattutto nell'ambito delle malattie metaboliche. Esiste infatti un piccolo gruppo di patologie che presenta picchi specifici, indice dell'accumulo di un determinato metabolita (Iperglicinemia non chetotica, malattia di Canavan, etc). Possono essere un importante complemento nella caratterizzazione dei tumori cerebrali (Fig. 5) (Schneider et al., 2006) e nella fase acuta di una ischemia.

Trattografia

Questa tecnica è una derivazione dalla tecniche di diffusione e rappresenta una ricostruzione tridimensionale dei fasci di fibre nervose che formano la sostanza bianca dell'encefalo (Huppi et al., 2006). È una tecnica che offre risultati visivi impressionanti, ma che non puo' considerarsi di routine. Non ha ancora per altro dimostrato una chiara applicazione clinica.

Perfusione

Esistono tecniche che consentono di valutare la perfusione cerebrale utilizzando o meno il mezzo di contrasto (Cha, 2006, Wang et al., 2006). In particolare si possono avere informazioni sia sul volume ematico cerebrale regionale, sia sul tempo di transito regionale, sia anche (conoscendo l'*input* arterioso) sul flusso ematico cerebrale regionale. Queste tecniche sono importanti in tutta la patologia ischemica focale o diffusa, ma anche nella caratterizzazione nei tumori cerebrali. Tuttavia, come nel caso della spettroscopia, non sono ancora tecniche utilizzate nella routine clinica.

Funzionale

La tecniche definite genericamente di *imaging* funzionale sfruttano l'effetto paramagnetico del sangue deossigenato (deossiemoglobina) che si accumula in quelle regioni del cervello funzionalmente attive. Con questo semplice trucco è possibile vedere il cervello che "funziona". Questa tecnica in uso da ormai 20 anni è ampiamente usata in ambito neurofisiologico, neuropsicologico, neuropsichiatrico e produce ogni anno migliaia di pubblicazioni dedicate. Purtroppo se si confronta la quantità di ricerca prodotta in questi anni con le ricadute cliniche rimane ad oggi una tecnica relativamente povera, essendo per lo più utilizzata solo per identificare le aree eloquenti prima di un intervento chirurgico. In ogni caso non è da considerarsi una tecnica di impiego clinico ruotinario.

Tecniche volumetriche

Le tecniche volumetriche acquisiscono l'intero volume dell'encefalo consentendo una sua successiva segmentazione, in altre parole estrapolando in modo quantitativo o semiquantitativo le sue componenti principali come la sostanza bianca e la sostanza grigia. Si ottiene quindi una dato numerico volumetrico di particolare importanza in malattie degenerative, sindromi malformative, epilessia del lobo temporale. La segmentazione non è ad oggi tecnica di routine.

Imaging ad alta risoluzione

Con apparecchi ad alto campo (3T) (Dagia et al., 2008) è oggi possibile migliorare significativamente la risoluzione spaziale raggiungendo voxel (il volume minimo della matrice di acquisizione dell'esame) di circa 100 nanolitri, equivalenti a diametri di 0.3x0.3x1 mm. Queste tecniche appaiono estremamente promettenti soprattutto nell'ambito dello studio della malformazione dello sviluppo corticale (Fig. 6) (Barkovich et al., 2012), ma sono ovviamente per ora confinate in un ambito di ricerca.

La radiologia generale nel paziente pediatrico

In radiologia generale e ancor più in ambito pediatrico, l'introduzione nella pratica comune di nuove metodiche di *imaging* all'avanguardia non ha mai davvero determinato l'abbandono delle tecniche precedentemente in uso, se mai una loro diversa collocazione nell'ambito di percorsi diagnostici che proprio per questo motivo sono diventati via via più complessi.

Il radiologo pediatra, ancor più del radiologo generale dell'adulto, si trova quotidianamente a dover discriminare tra metodologie d'indagine più o meno affini con l'obiettivo di raggiungere la diagnosi nel più assoluto rispetto del rapporto costo/benefici (Strauss et al., 2010).

La scelta dell'indagine più appropriata dipende dal singolo paziente e non solo dal tipo di patologia presunta o già nota.

Il rischio biologico va inteso non solo come esposizione alle radiazioni ionizzanti ma anche come effetti della somministrazione del mezzo di contrasto, necessità di sedazione o narcosi, disponibilità di una apparecchiatura adeguatamente settata per l'uso pediatrico, livello di addestramento specifico del professionista e del personale tecnico di supporto, ecc.

Tabella III.
Diverse modalità con i campi di applicazione principali.

Tecnica	Uso clinico	Applicazioni cliniche presenti e ipotizzabili
Angio RM	si	*Moyamoya, drepanocitosi, familiarità per malformazioni vascolari, trombosi venose*
Diffusione	si	*Ischemie acute focali diffuse, ascessi, caratterizzazione tumori*
Spettroscopia	raramente	*Malattie metaboliche, caratterizzazione tumori, ischemie acute*
Trattografia	no	*Connettività cerebrale??*
Perfusione	no	*Ischemie focali o diffuse, tumori cerebrali*
Funzionale	raramente	*Localizzazione aree eloquenti pre-intervento*
Volumetria	no	*Malattie degenerative, sindromi malformative*
Alta risoluzione	no	*Malformazioni sviluppo corticale*

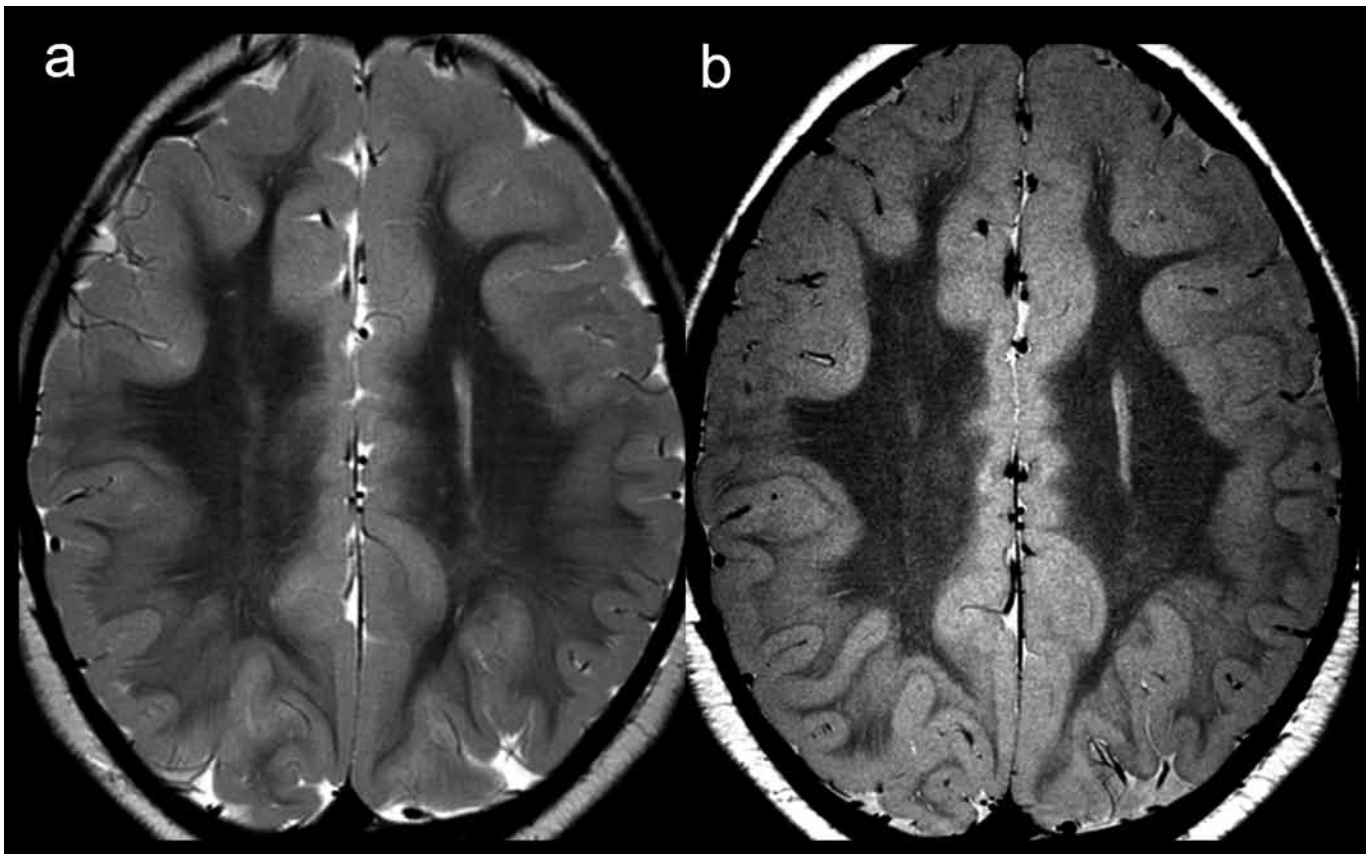


Figura 6.
Malformazione di sviluppo corticale. Entrambe le immagini sono ad alta risoluzione tuttavia con delle differenze: in a la risoluzione spaziale è di 0.45 x 0.57 x 3.0 mm = 0,769 mm³ (769 nl) in b è di 0.3x0.3x1.1 = 0,099 mm³ (99nl). Si dimostra come l'immagine b offra la possibilità di una eccezionale definizione anatomica della estensione dell'alterazione corticale caratterizzara da una banda di eterotopia sottocorticale che viene a formare una vera e propria seconda "corteccia".

Il rapporto costo/benefici deve poi tener conto anche di elementi che si collocano ai limiti del contesto più propriamente scientifico quali il livello di gradimento espresso dai genitori nei confronti della singola metodica e dunque il carattere di assoluta insostituibilità della stessa, la necessità o meno di ricovero, l'impatto psicologico dell'esame sul bambino e sul suo nucleo familiare e così via.
A differenza di quanto accade nel soggetto adulto, nel quale il criterio di scelta del percorso diagnostico è dominato dalla patologia in oggetto, nel bambino l'età può rappresentare un elemento altrettanto importante. Ad esempio l'*imaging* delle malformazioni congenite cardio-vascolari in età neonatale è rappresentato quasi esclusivamente dalla cardio-TC, soprattutto perché, pur essendo una metodica irradiante, richiede un tempo di esecuzione di qualche minuto o addirittura di pochi secondi e viene eseguita ormai costantemente senza ausilio di sedazione o narcosi a fronte di esami cardio-RM di notevole durata. Non solo, ma l'esiguità delle dimensioni degli organi studiati e l'impossibilità di garantire l'apnea non sono una limitazione per la cardio-TC, mentre altre caratteristiche del neonato/lattante come l'elevata frequenza degli atti respiratori e del ritmo cardiaco paradossalmente costituiscono addirittura un vantaggio (Goo et al., 2011).

Radiologia tradizionale, ecotomografia e TC

L'impegno profuso dai radiologi che si occupano di *imaging* pediatrico ha consentito una significativa riduzione dei livelli di esposizione relativi alle metodiche radiologiche tradizionali e in particolare all'impiego intensivo della TC (Mahesh, 2011).
Indipendentemente dal rischio biologico, radiografia convenzionale e TC rimangono l'esame di scelta per lo studio dello scheletro e del polmone (Guillerman et al., 2011) e la TC è la metodica di I livello nella valutazione del bambino politraumatizzato in rapporto alla sua semplicità di gestione.
Nonostante i recenti progressi delle altre metodiche, l'ecografia rimane tuttavia la principale tecnologia di *imaging* in pediatria, sia come approccio di primo livello o unica indagine, sia come esame di secondo livello oppure come tecnica addizionale.
Tra i radiologi generali il radiologo pediatra è quello che più di ogni altro ha sviluppato una maggiore familiarità con gli ultrasuoni (US) poiché essi rappresentano spesso la scelta obbligata in relazione ai vincoli della radioprotezione, ma anche perché le minori dimensioni corporee e la relativamente minore quantità di tessuto adiposo tipici del bambino rappresentano un vantaggio per l'esplorazione ecografica e permettono l'utilizzo di sonde a elevata frequenza che consentono una migliore risoluzione spaziale e di contrasto.
La presa di coscienza dei problemi relativi all'esposizione alle radiazioni ionizzanti e il livello raggiunto dai costi della Medicina, questi ultimi per una buona percentuale determinati dall'*imaging*, ha spinto le aziende a dirigere i propri sforzi innovativi, fino a poco tempo fa incentrati quasi esclusivamente su TC ed RM, anche nella direzione di un migliore sfruttamento della metodica ecografica.
La disponibilità di *software* avanzati ha permesso lo sviluppo di trasduttori sempre più sofisticati e la produzione di apparecchi sempre più compatti e maneggevoli dalle elevate prestazioni anche per quanto concerne la metodica doppler ed ecocolordoppler.

In Europa e dunque in Italia, ma con sempre maggiore intensità anche negli USA (tradizionalmente schierati a favore di radiologia tradizionale, TC e RM), l'ecografia è la tecnica più utilizzata nello studio della cavità addominale e degli organi in essa contenuti, dei tessuti molli e degli organi superficiali.
Oggi però trova largo consenso anche nella valutazione degli spazi pleurici e del parenchima polmonare (Coley, 2011) e può affiancare o addirittura sostituire il radiogramma tradizionale o la TC nella valutazione di alcune condizioni patologiche riguardanti l'apparato scheletrico.
Con l'ecografia è possibile differenziare la natura atelectasica o pneumonitica di un'area di consolidazione parenchimale polmonare oppure valutare le caratteristiche di un versamento pleurico con una sensibilità e specificità per i depositi fibrinici nettamente superiore a quella della TC (Fig. 7).
L'algoritmo diagnostico delle pleuropolmoniti prevede infatti l'esecuzione del radiogramma del torace, seguito dalla ecotomografia e non dalla TC, definendo con US presenza, struttura e volume (in rapporto a rilievi di tipo semiquantitativo) del versamento, valutando la necessità eventuale di un drenaggio trans-toracico e in questo caso guidando anche la manovra stessa di puntura per-cutanea.
La elevata sensibilità per il versamento fluido rende gli US metodica di eccellenza nella valutazione di tutte le falde o raccolte liquide: peritoneali, pleuriche, intra-articolari, intra-parenchimali, sotto-capsulari, iuxta-fasciali, ecc.
Purtroppo la specificità non è altrettanto elevata, per cui spesso non è possibile definire con certezza la natura del versamento, almeno senza ricorrere alla puntura ago-aspirativa eco-guidata.
La corticale dell'osso riflette totalmente il fascio ultrasonoro, per cui l'uso degli US nello studio della patologia scheletrica è limitato; tuttavia nel bambino esistono indicazioni importanti anche in questo ambito.
La presenza di una frattura rappresenta una soluzione di continuo attraverso la quale gli ultrasuoni possono penetrare oltre la barriera della corticale; dunque l'ecografia può essere affiancata alla radiografia nella valutazione di fratture di difficile individuazione o nella sorveglianza del callo ripartivo oppure ancora venire impiegata in prima istanza per la diagnosi di fratture specifiche dell'infanzia come la *birth fracture* della clavicola.
La presenza nel bambino di placche di accrescimento cartilaginee non evidenziabili con il radiogramma fa sì che gli US siano largamente impiegati nella diagnosi dei distacchi epifisari e apofisari e nella individuazione e classificazione della epifisiolisi.
I progressi tecnologici hanno oggi reso possibile ottenere ottime ricostruzioni 3D della scansione ecografica, per il momento estesamente utilizzate solo in ostetricia.
Esistono altri ambiti di utilizzo nella valutazione della colonna vertebrale del neonato, delle strutture muscolari e dell'apparato escretore urinario ed è facile prevedere uno sviluppo della tecnica in relazione al raggiungimento di una maggiore comodità di gestione della sonda e del software.
Esiste oggi la possibilità di superare anche i limiti della ecografia nello studio strutturale dei tessuti grazie alla *contrast enhancement sonography* (CEUS) cioè all'impiego del mezzo di contrasto (MDC) ecografico per somministrazione endovenosa.
L'impiego del MDC ecografico in radiologia pediatrica ancora non è autorizzato, ma numerosi studi ne testimoniano sia la innocuità sia l'assoluto, interesse in patologia muscolo-sceletrica, nella valutazione dei traumi addominali, nel *follow-up* dei tumori in terapia.
Un altro interessante e recente campo di applicazione è rappresentato dalla analisi quantitativa delle caratteristiche eco-strutturali del tessuto patologico attraverso la elastosonografia.
Le modalità tecniche differiscono a seconda dell'apparecchio, ma il concetto fondamentale è quello di misurare il grado di elasticità di un tessuto in relazione ad una pressione diretta o generata da un impulso ultrasonoro.
Il campo di applicazione è in generale rappresentato dalla mammella, dalla tiroide, dal parenchima epatico e dall'apparato muscolare.
Nel bambino viene impiegato soprattutto per il *follow-up* della fibrosi epatica nel tentativo di controllare l'evoluzione cirrotica di alcune malattie metaboliche, dei disturbi epatocitari e biliari o di determinate patologie congenite.

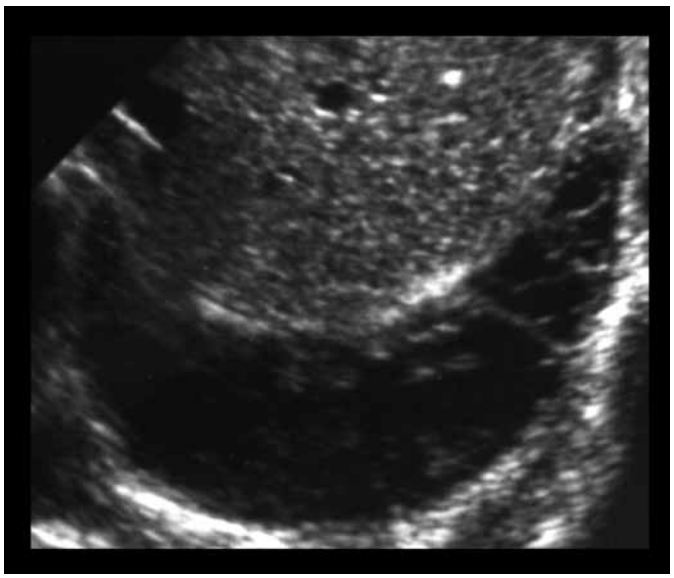


Figura 7.
Ecografia toracica. Versamento pleurico con setti e depositi fibrinici nella compagine.

RM body

La RM offre una valida alternativa alla TC (Vasanawala et al., 2011) in assenza di radiazioni ionizzanti e dunque soddisfa pienamente le indicazioni derivanti dai criteri ALARA.
Tuttavia i tempi di esecuzione dell'indagine sono mediamente molto lunghi, la disponibilità di macchine ad uso esclusivo pediatrico è scarsa, le apparecchiature disponibili sono in gran parte monopolizzate dalla attività neuroradiologica (che non dispone di metodiche alternative), il ricorso alla narcosi è frequente.
Proprio la necessità di narcosi è uno dei principali problemi.
Il numero di esami TC, pur ridotto negli ultimi anni, continua ad essere rilevante anche in pediatria poiché non infrequentemente si rende necessario trasformare l'indicazione RM in una richiesta TC.
Si protrae dunque una situazione paradossale per cui la RM è una metodica allo stesso tempo sotto-utilizzata e difficile da ottenere.
Al momento l'utilizzo di alti campi superiori a 1,5 T per lo studio di distretti anatomici diversi dal sistema nervoso non trova precise giustificazioni in pediatria.
Apparecchiature 3T sono più sensibili agli artefatti da movimento e respiro, però la possibilità di ottenere un *imaging* fino a quattro volte più veloce costituisce un vantaggio da non trascurare.
Sequenze a respiro trattenuto della durata di 8 sec migliorano certamente la qualità dell'apnea nel bambino collaborante, mentre nel paziente sedato l'alto segnale può essere sfruttato per ottenere immagini ad alta risoluzione.
Molto deve ancora essere fatto al fine di ottenere bobine con geometrie ottimali per l'uso pediatrico, soprattutto nel neonato.
Sequenze single-shot T2 ultra-veloci (Huang et al., 2005) forniscono buoni risultati nel bambino non sedato soprattutto per quanto riguarda lo studio dell'intestino, del sistema biliare, dell'apparato

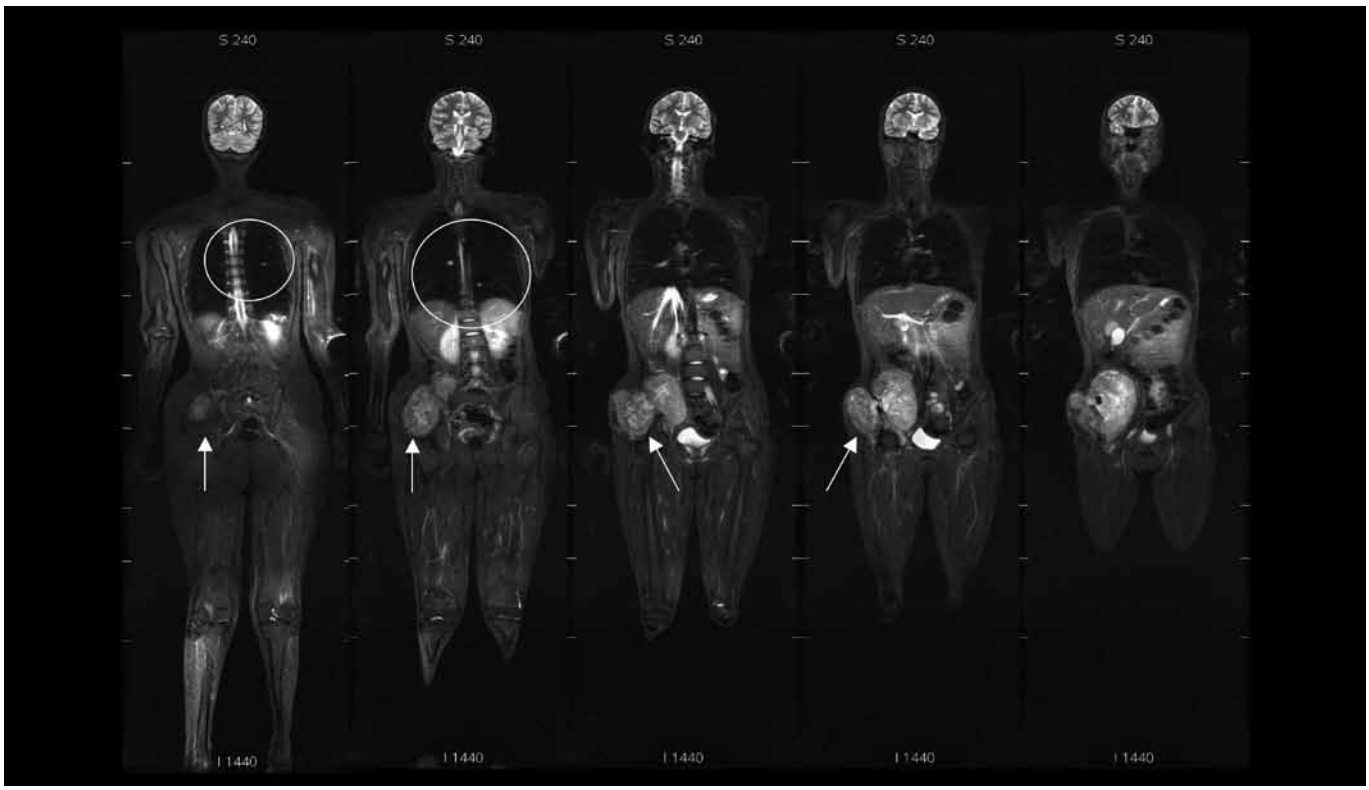


Figura 8.
Whole-body RM (W.B. MRI) Osteosarcoma dell'ala iliaca destra. *Staging.* Voluminosa massa tumorale dell'osso e delle parti molli (frecce). Iperintensità focali polmonari riferibili a localizzazioni secondarie (area circolare).

escretore urinario mentre il loro utilizzo nella valutazione degli organi addominali e pelvici e del mediastino è oggetto di discussione. Poter correggere prospetticamente o retroattivamente le modificazioni indotte dal movimento sulla base di "navigator systems" è estremamente utile in cardio-RM e per gli esami colangio ed uro-RM. Un apporto significativo può infine venire dalla disponibilità di nuove generazioni di MDC, alcuni già disponibili in commercio, ma il cui uso non è ancora approvato, in particolare in pediatria.

L'oncologia pediatrica rappresenta sicuramente un campo di applicazione privilegiato della *body* RM:

- Le tecniche di diffusione sono oggi applicate di routine nella valutazione delle lesioni tumorali, sia alla diagnosi sia nel *follow-up,* in terapia e all'*off-therapy* (Voss, 2011);
- La *whole body* RM, già ampiamente utilizzata nella valutazione delle patologie diffuse o disseminate del midollo osseo (*whole body* STIR), viene oggi impiegata, combinando tra loro diverse sequenze T1, STIR e DWI di tutto il corpo (Padhani et al., 2010), con sempre maggiore frequenza nella stadiazione e nel *follow-up* dei tumori infantili (Fig. 8):
- La DCE (*Dynamic Contrast-Enhanced*) RM rappresenta un buon metodo di indagine per valutare la perfusione di una massa tumorale, anche se i tentativi di identificare attraverso questa metodica l'effetto anti-neoangiogenetico della terapia hanno portato a risultati ampiamente controversi. La perfusione neoplastica è un processo complesso che non può essere interamente studiato solo con l'ausilio dei normali MDC attualmente disponibili.

Proprio l'evoluzione dei MDC specifici potrà risolvere molti dei problemi connessi a questa tecnica ancora imperfetta.

Insostituibile è poi l'apporto della RM nella valutazione di molte patologie dell'apparato muscolo-scheletrico e dei tessuti "molli".

Ai ben noti vantaggi dell'*imaging RM* muscolo-scheletrico nell'adulto si assommano in età pediatrica tutta una serie di elementi speci-

Figura 9.
Colangio-RM in un paziente con Malattia di Caroli. Dilatazione cistica congenita dei dotti biliari intraepatici.

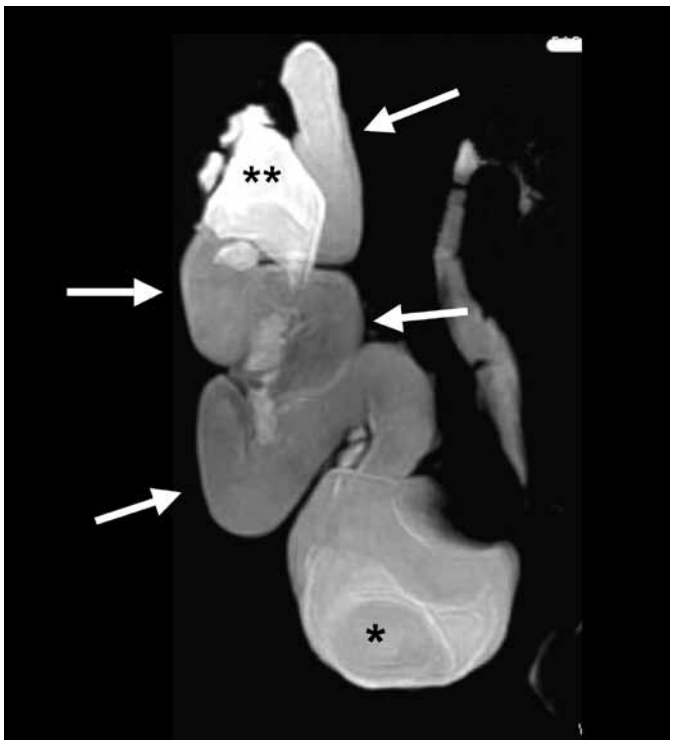


Figura 10.
URO-RM senza MDC ev: Doppio distretto escretore destro. Uretero idronefrosi del distretto superiore (frecce) che culmina con ureterocele in vescica (asterisco). Dilatazione calico-pieloureterale del distretto inferiore (doppio asterisco).

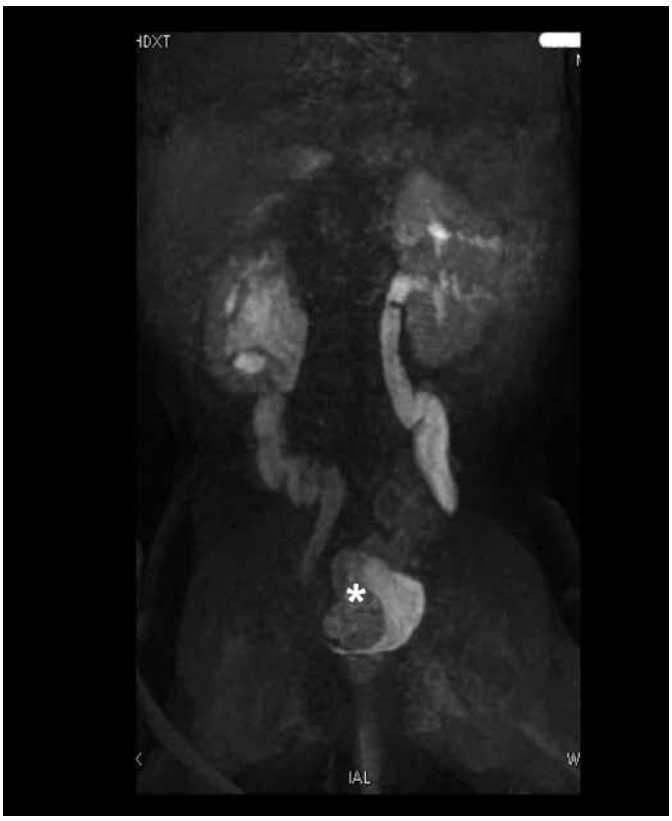


Figura 11.
URO-RM dopo iniezione ev di MDC paramagnetico. Stesso caso della figura 10. L'applicazione della tecnica di sottrazione delle immagini cancella il distretto superiore idronefrotico consentendo una migliore visualizzazione del distretto escretore inferiore. L'ureterocele appare come un difetto di riempimento vescicale (asterisco).

fici tra i quali la grande sensibilità e specificità della RM nello studio delle strutture cartilaginee e in particolare delle placche di accrescimento e nella evidenziazione delle patologie e delle varianti normali del midollo osseo (Wootton-Gorges, 2009).
Colangio-RM ed uro-RM, tecniche di frequente utilizzazione per lo studio del sistema biliare (Fig. 9) e delle vie urinarie (Figg. 10, 11), hanno in parte soppiantato metodiche cruente contrastografiche come la colangiografia retrograda endoscopica o per cutanea transepatica e la pielografia translombare o endoscopica, che sono principalmente destinate a una funzione interventistica.
Per quanto riguarda il cardio-imaging pediatrico la RM è da considerarsi metodica complementare alla MsTC soprattutto nel bambino più piccolo.
La diagnosi per immagini delle malformazioni cardio-vascolari congenite si avvale costantemente della ecocardiografia come indagine di primo livello e della radiografia del torace come *imaging* addizionale nelle prime fasi di valutazione.
Se l'ecocardiogramma non è esaustivo, nei neonati la TC è uno strumento assai utile.
La scelta tra RM e TC si basa su specifici quesiti clinici in ambiente multidisciplinare, in funzione del singolo paziente.
Nel contesto dei principali algoritmi, cardio-TC e cardio-RM costituiscono uno strumento essenziale non solo per la diagnosi ma anche per la pianificazione terapeutica e il *follow-up* post-intervento chirurgico o endovascolare.
Naturalmente le valutazioni funzionali sono appannaggio della cardio-RM.

Box di orientamento

Neuroradiologia
a. La RM è la tecnica di prima scelta nella maggioranza della patologie del sistema nervoso.
b. La TC viene oggi considerata solo nelle urgenze-emergenze, nei follow up *chirurgici e nella patologia propria delle strutture ossee (compreso l'orecchio) e dei semi paranasali.*
c. La RM significa oggi un insieme di tecniche di acquisizioni differenti che ottengono informazioni differenti non solo anatomico-morfologiche, ma anche biochimiche e funzionali. Alcuni di queste tecniche come la angioRM, la diffusione e la spettroscopia sono già almeno in parte entrate nella pratica clinica.

Radiologia
a. La Radiologia Pediatrica significa oggi considerare ancora tutte le diverse metodiche diagnostiche: radiologia convenzionale, ecografia, TC e RM.
b. La radiologia tradizionale rimane fondamentale nello studio del polmone e dello scheletro.

Box di orientamento (segue)

c. La TC ha aumentato la sua importanza nello studio del polmone, rimane fondamentale in molte patologie addominali e in particolare nel paziente politraumatizzato.
*d. L'ecografia anche per la sua assente invasività ha un ruolo centrale nell'*imaging *pediatrico e rimane il primo approccio nello studio dell'addome, oltre che nella valutazione dei tessuti molli superficiali. Importanti le sue applicazioni in campo osteo-articolare, ma anche nei più piccoli in campo pleuro-polmonare.*
e. La RM è probabilmente una tecnica ancora sottoutilizzata in ambito pediatrico, esistono quindi delle verosimili grosse potenzialità ancora da sfruttare nell'intento di ottenere informazioni diagnostiche senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti.

Bibliografia

American Academy of Pediatrics. *Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis.* Pediatrics 2001;108:708-808.

American College of Radiology. *Appropriateness Criterea: Sinusitis Child.* Disponibile all'indirizzo: http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonPediatricImaging/SinusitisChildDoc8.aspx_

* L'American College of Radiology pubblica sul proprio sito www.acr.org la lista dei criteri di appropriatezza per diverse patologie di grande utilità sia per il radiologo che per il clinico.

Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, et al. *A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012.* Brain 2012;135:1348-69.

** Il più recente *update* della classificazione ora in uso da diversi anni delle malformazioni dello sviluppo corticale. Il primo autore è probabilmente il più famoso neuroradiologo pediatra americano; vi sono poi neurologi pediatri e genetisti.

Cha S. *Dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging in pediatric patients.* Neuroimaging Clin N Am 2006;16:137-47.

Coley BD. *Chest Sonographin Children: Current Indications, Techniques, and Imaging Findings.* Radiol Clin N Am 2011;49:825-46-

Dagia C, Ditchfield M. *3T MRI in paediatrics: challenge and clinical applications.* Eur J Radiol 2008;68:309-19.

* Una *review* sulla utilità degli apparecchi RM 3T in pediatria, un pò datata ma completa.

Goo HW. *Cardiac MDCT in Children: CT Technology Overview and Interpretation.* Radiol Clin N Am 2011;49:997-1010.

Guillerman RP, Brody AS. *Contemporary Perspectives on Pediatric Diffuse Lung Disease.* Radiol Clin N Am 2011;49:847-68.

Huang J, Raman SS, Vuong N, et al. *Utility of breath-hold fast-recovery fast spin-echo T2 versus respiratory-triggered fast spin-echo T2 in clinical hepatic imaging.* AJR 2005;184:842-8.

Huisman TA, Singhi S, Pinto PS. *Non-invasive imaging of intracranial pediatric vascular lesions.* Childs Nerv Syst. 2010;16:1275-95.

* Una *review* estremamente completa sull'uso delle tecniche di studio non invasive dei vasi intracranici in pediatria ed in particolare dell'angio RM.

Huppi PS, Dubois J. *Diffusion tensor imaging of brain development.* Semin Fetal Neonatal Med 2006;11:489-97.

Leo G, Triulzi F, Incorvaia C. *Sinus Imaging for diagnosis of chronic rhinosinusitis in children.* Curr Allergy Asthma Resp 2012;12:136-43.

Mahesh M. *Advances in CT technology and application to pediatric imaging.* Pediatr Radiol 2011;41 (Suppl 2):S493-7.

Padhani AR, Miles KA. *Multiparametric imaging of tumor response to therapy.* Radiology 2010;256:348-36.

Rumboldt Z, Camacho DL, Lake D, et al. *Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children.* Am J Neuroradiol 2006;27:1362-9.

* Un interessante articolo sulle potenzialità del coefficiente di diffusione di differenziare fra loro i principali tumori della fossa posteriore nei bambini.

Schneider JF, Confort-Gouny S, Viola A, et al. *Multiparametric differentiation of posterior fossa tumors in children using diffusion-weighted imaging and short echo-time 1H-MR spectroscopy.* J Magn Reson Imaging 2007;26:1390-8.

Sorantin E, Weissensteiner S, Hesenburger G, et al. *CT in children – dose protection and general consideration when planning CT in a child.* Eur J Radiol 2012, in press, doi:10.1016/j.ejrad.2011.11.041.

** Eccellente e recentissima *review* sul corretto uso della TC in pediatria.

Strauss KJ, Goske MJ, Kaste SC, et al. *Image gently: ten steps you can take to optimize image quality and lower CT dose for pediatric patients.* AJR 2010;194:868-73.

Vasanawala SS, Lustig M. *Advances in pediatric body MRI.* Pediatr Radiol 2011;41 (Suppl 2):S549-54.

Vigneron DB. *Magnetic resonance spectroscopic imaging of human brain development.* Neuroimaging Clin N Am 2006;16:75-85.

Voss SD. *Pediatric oncology and the future of oncological imaging.* Pediatr Radiol 2011;41 (Suppl 1):S172-85.

Wang J, Licht DJ. *Pediatric perfusion MR using arterial spin labelling.* Neuroimaging Clin N Am 2006;16:149-67.

* Interessante *review* sull'uso della tecnica di *arterial spin labelling* per lo studio della perfusione cerebrale nei bambini senza utilizzo del mezzo di contrasto.

Wootton-Gorges SL. *Musculoskeletal imaging in children. Preface.* Radiol Clin N Am 2009;47.

Corrispondenza

Fabio Triulzi, UOC di Neuroradiologia, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, via Francesco Sforza 35, 20122 Milano. E-mail: fabio.triulzi@policlinico.mi.it

Ruolo dell'uro-risonanza magnetica in urologia pediatrica: stato dell'arte

Marcello Napolitano*, Maria Beatrice Damasio**, Gianpaolo Grumieri*
* UOC di Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V.Buzzi, Milano
** UOC di Radiologia Pediatrica, Istituto Giannina Gaslini, Genova

Riassunto

L'uro-risonanza magnetica (uro-RM) unisce informazioni anatomiche e funzionali in un singolo esame, consentendo una valutazione globale del sistema escretore, del parenchima renale e dei tessuti adiacenti senza l'utilizzo di radiazioni ionizzanti. Ad oggi è stata utilizzata nella valutazione delle più diverse condizioni patologiche renali e del sistema escretore, dalle anomalie congenite alle lesioni acquisite. Sebbene il suo effettivo ruolo nel protocollo diagnostico delle principali patologie renali sia ancora da stabilire, sembra presentare in prospettiva dei possibili vantaggi nei confronti sia dell'ecografia che dell'indagine scintigrafica, anche se non mancano degli evidenti limiti come la necessità di sedazione nei bambini piccoli. Verranno descritti i principali impieghi di questa nuova metodica di immagine, evidenziandone vantaggi e limiti nei confronti delle metodiche di riferimento

Summary

Magnetic-resonance urography (MRU) allows non-invasive anatomical and functional imaging of the kidney and of the urinary collection system. Up to now, it has been used in all main pediatric urologic diseases providing useful diagnostic informations. Although the backbone of pediatric urologic imaging is still represented by ultrasound, voiding cystourethrography, and radionuclide scintigraphy, this new imaging technique is becoming increasingly important. In this article the MRU principal diagnostic features and indications will be discussed and compared to the gold standard techniques.

Introduzione

Le tecniche di riferimento nella radiologia urologica pediatrica sono ad oggi l'ecografia renale, la cistografia minzionale e lo studio scintigrafico. In particolare il primo approccio allo studio dei reni deve essere quello ecografico. Lo studio ecografico dà ottime informazioni morfologiche, ma soprattutto è privo di qualsiasi invasività e può essere facilmente effettuato in qualsiasi bambino senza necessità di sedazione. È inoltre uno studio relativamente economico che avviene in tempo reale e che può essere ripetuto in ogni momento. I limiti sono legati all'assenza di informazioni funzionali e ad una complessiva minor risoluzione di contrasto rispetto alle altre tecniche di *imaging* quali la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica. Il principale limite è tuttavia legato all'essere tecnica fortemente operatore-dipendente e quindi difficilmente standardizzabile.

La scintigrafia possiede scarsa risoluzione spaziale e quindi scarse capacità morfologiche, ma è oggi la tecnica di *imaging* di riferimento per la valutazione della funzionalità renale. Il suo limite principale, oltre alla risoluzione spaziale, risiede nell'impiego di sostanze radioattive, che emettono quindi una certa dose di radiazioni ionizzanti.

L'uro-risonanza (uro-RM) è una tecnica introdotta nella valutazione del paziente urologico in pediatria da oltre 10 anni, che, grazie ai continui progressi tecnologici, sta assumendo un ruolo diagnostico di grande interesse. I suoi vantaggi principali sono quelli di una elevata risoluzione spaziale e di contrasto e del mancato impiego di radiazioni ionizzanti, caratteristica di importanza fondamentale in ambito pediatrico.

È una tecnica cosi' detta "one stop shop" per il fatto che combina uno studio anatomo-morfologico del rene e della trafila urinaria di elevata qualità, con informazioni di tipo funzionale, ottenute dall'analisi quantitativa delle acquisizioni dinamiche eseguite dopo l'introduzione del mezzo di contrasto (MDC) paramagnetico. Va inoltre considerato che la prima fase dell'acquisizione dinamica è costituita da un'angiografia RM degli apporti arteriosi, mentre nella fase dinamica tardiva possono essere visualizzate le vene renali.

I suoi principali limiti sono rappresentati dalla scarsa disponibilità di centri attrezzati, da un costo ancora elevato in particolare nel confronti dell'ecografia, e soprattutto dalla necessità di sedazione per i bambini più piccoli, che ovviamente ne limita la diffusione, costituisce pertanto ancora una indagine di secondo livello, a complemento di indagini diagnostiche di primo livello. Come già ricordato, infatti, l'indagine essenziale di primo livello nella patologia genitourinaria deve essere sempre considerata l'indagine ecografica condotta secondo le linee guida ESUR-ESPR (Riccabona et al., 2009).

Obiettivo di questa revisione è quello di descrivere le informazioni anatomiche e funzionali che possono essere acquisite mediante uro-RM, contestualizzandole negli scenari clinici dove può fornire un apporto innovativo a diversi livelli: dal comprenderne meglio la fisiopatologia, al poter selezionare il tipo di trattamento più adeguato, a poterne valutare i risultati dopo la terapia.

Metodologia della ricerca bibliografica

Sono stati ricercati articoli tramite PubMed utilizzando le seguenti parole chiave: magnetic resonance, urography, children. Alla ricerca sono stati posti i seguenti limiti: studi in lingua inglese, reviews, practice guidelines. Al di fuori del lavoro di Ulman del 2000, sono stati inoltre presi in considerazione solo gli articoli pubblicati a partire dal 2007.

Aspetti tecnici

Come precedentemente descritto l'uro-RM consente di ottenere contemporaneamente dati anatomici e funzionali. Da un punto di

vista dell'esecuzione dell'esame non è possibile di fatto distinguere questi due aspetti. Le informazioni funzionali verranno ottenute al termine dello studio mediante *software* dedicati che valutano i dati ottenuti nelle acquisizioni dinamiche.

Esecuzione dello studio.

L'esame è principalmente basato su sequenze rapide morfologiche nei tre piani dello spazio e sequenze volumetriche di tipo idrografico con forte contrasto fra parenchima e liquido. Dopo le prime acquisizioni anatomiche si somministra furosemide nella dose di 0.5-1 mg/kg, fino ad un massimo di 20 mg e successivamente si effettuano acquisizioni di tipo dinamico con MDC paramagnetico (0.1 mmol/kg) per lo studio funzionale, seguite da sequenze urografiche ad alta risoluzione per lo studio morfologico delle vie escretrici. Tale tecnica è definita F0 (Vivier et al., 2010) in quanto le acquisizioni dinamiche iniziano subito dopo l'introduzione del diuretico; esistono tuttavia altre tempistiche di somministrazione della furosemide per esempio F15 con somministrazione 15 minuti prima del MDC (Darge et al., 2011, Grattan-Smith et al., 2008). Il tempo complessivo di acquisizione delle immagini è 30-50 minuti a seconda del grado di ostruzione delle vie escretrici e in casi selezionati sono necessarie scansioni più tardive a paziente prono. La Società Europea di Radiologia Pediatrica ha cercato di standardizzare la tecnica dello studio uro-RM almeno per ciò che riguarda la parte morfologica (Riccabona et al., 2010).

Preparazione, mezzo di contrasto

L'esame richiede adeguata preparazione (vedi linee guida ESUR-ESPR, Riccabona et al., 2010) con posizionamento di accesso venoso e adeguata idratazione che viene di solito condotta per via e.v. Se il bambino è sedato è necessaria la presenza di un catetere vescicale, mentre se il bambino è collaborante è sufficiente che svuoti la vescica prima dell'inizio dell'esame. L'uro-RM utilizza come MDC un chelato del gadolinio filtrato nel glomerulo senza significativa secrezione o riassorbimento tubulare. A tale riguardo bisogna ricordare come negli ultimi anni la somministrazione di chelati del gadolinio sia stata collegata alla insorgenza della fibrosi sistemica nefrogenica. Questa è una rara patologia, simile per certi versi alla sclerodermia, che tuttavia è stata segnalata a tutt'oggi solo in pazienti con funzione renale gravemente compromessa (nessun caso è stato riportato in pazienti con GFR > 60 m/min) o in pazienti in dialisi o già trapiantati di rene o in attesa di trapianto epatico. Il rischio è maggiore quanto più grave è l'insufficienza renale. È pertanto necessario conoscere la funzione renale del bambino (con dosaggio della creatinina sierica e calcolo del valore stimato del filtrato glomerulare secondo la regola di Schwartz). In caso di insufficienza renale grave si consiglia quindi di effettuare soltanto le sequenze precontrastografiche; l'esame è quindi parziale, privo delle informazioni funzionali e questo può rappresentare un altro limite della uro-RM. Bisogna tuttavia considerare che in letteratura nessun caso è stato segnalato sotto i 7 anni di età e solo un caso sotto i 12 anni, a riprova dell'estrema rarità di questa condizione, in particolare dopo che ne è stata riconosciuta la possibile relazione con la somministrazione dei chelati del gadolinio.

Studio della funzionalità renale

Esistono *software* dedicati che analizzano la funzionalità renale (Khrichenko et al., 2010; Vivier et al., 2010) e sono numerosi i parametri calcolati che forniscono importanti informazioni funzionali. Il tempo di transito renale (RTT) è definito come il tempo necessario al MDC per passare dalla corticale all'uretere prossimale all'altezza del polo inferiore del rene. Esso è influenzato sia dall'escrezione parenchimale sia dal drenaggio nell'uretere. L'RTT è stato utilizzato per dividere i sistemi escretori in non ostruiti (<4 minuti), equivoci (4-8 minuti) e ostruiti (>8 minuti). Il tempo di transito caliceale (CTT) è il tempo necessario al contrasto per passare dalla corticale nei calici e riflette le alterazioni nella dinamica intraparenchimale del MDC; esso viene diviso in simmetrico, rapido o ritardato. Con l'uro-RM è inoltre possibile calcolare la funzione renale differenziale (DRF) mediante due diverse tecniche: volumetrica (vDFR) e Patlak (pDFR). La vDFR è semplicemente il volume di parenchima renale che prende contrasto oltre una certa soglia ed è considerata rappresentare la massa di rene funzionante (Grattan Smith et al., 2008) (Fig. 1). La pDFR sfrutta un modello bi-compartimentale che prevede il posizionamento di un area di interesse sull'aorta con calcolo della curva intensità-tempo relativa. La vDRF è strettamente correlata con la DRF misurata con scintigrafia con 99 m Tc DMSA, mentre la pDRF è correlata con il valore misurato con scintigrafia renale sequenziale con 99 m Tc MAG3 e diuretico. La vDRF è un parametro relativamente stabile, mentre la pDRF si modifica con le alterazioni acute del GFR e la loro differenza può essere un indice di recupero della funzionalità renale (Grattan-Smith et al., 2008). Le curve di intensità di segnale-tempo esprimono graficamente la dinamica del MDC, con una iniziale fase corticale che rappresenta sia la perfusione renale che la filtrazione glomerulare. La midollare ha un piccolo picco vascolare, seguito da un lento incremento di segnale che diventa maggiore rispetto a quello corticale, per concentrazione del MDC nei tubuli renali e, dopo il picco si osserva una generale riduzione dell'intensità di segnale per via della escrezione nell'urina. Le curve acquisite per ciascun rene permettono di avere informazione sulla perfusione, concentrazione ed escrezione in maniera analoga a quelle ottenute con la scintigrafia, ma senza l'impiego di radiazioni ionizzanti.

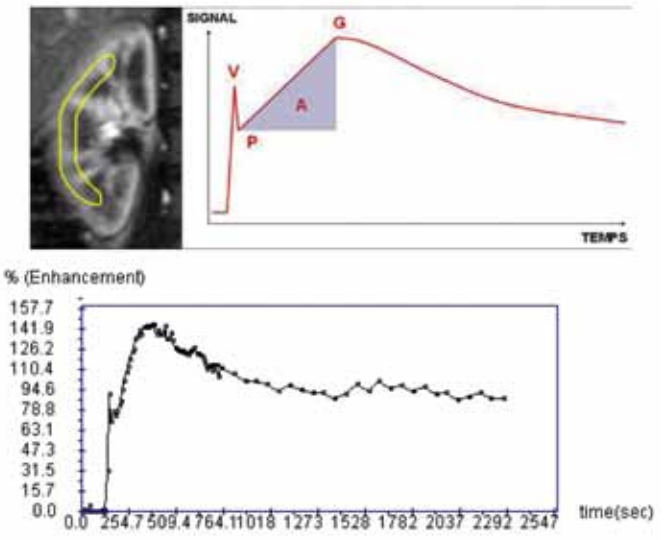


Figura 1.
Rappresentazione della curva parenchimografica intensità/tempo ottenuta con sequenza dinamica dopo iniezione di MDC. La curva è ottenuta posizionando l'area di interesse sulla cornice parenchimale e risulta caratterizzata da:
- picco vascolare (V)
- piede del picco vascolare (P)
- picco glomerulare (G)

La AUC è l'area della curva sottesa dai due punti P e G

Applicazioni cliniche

Malformazioni

Per le caratteristiche di elevata risoluzione spaziale e di contrasto già precedentemente ricordate la uro-RM consente un'eccellente valutazione dell'anatomia renale, dei suoi apporti vascolari e del sistema escretore, sicuramente superiore all'ecografia anche per una migliore panoramicità. È quindi un'ottima metodica di indagine nel sospetto di una malformazione congenita.

Le malformazioni anatomiche congenite dell'apparato urinario (CAKUT o *congenital anomalies of the kidney and urinary tract*) sono malformazioni comuni, spesso associate a un *background* genetico con espressività differente nel contesto dei diversi membri di uno stesso gruppo familiare (Song et al., 2011). Le complicanze (per esempio ostruzione o stasi urinaria) possono comportare insufficienza renale, infezioni e facilità nella formazione di calcoli, impotenza o sterilità. Fra i quadri più frequenti possiamo ricordare.

- La agenesia o la ipoplasia renale. L'assente (agenesia) o ridotta (ipoplasia) vascolarizzazione nel corso dello sviluppo intrauterino è verosimilmente la causa più frequente di malformazioni. L'uretere può essere ipoplasico o assente, ma quando presente può comportarsi come "riserva" di infezioni. Nell'ipoplasia renale il rene controlaterale spesso va incontro ad ipertrofia compensatoria.
- Le malposizioni renali. La più comune è la posizione pelvica del rene (1/1.200) (Fig. 2) dovuta ad una inibizione alla risalita dell'abbozzo renale. Nella maggior parte dei casi tale anomalia è unilaterale. In caso di bilateralità ci può essere fusione dei due reni con formazione di rene "a focaccia". Anomalia analoga è il rene a "ferro di cavallo" (Fig. 3). A volte l'abbozzo renale, oltre a non risalire, si porta controlateralmente per "ectopia crociata" (1/7000) (Fig. 4). In questo caso i due reni possono essere separati o fusi. In pochi casi il rene può portarsi abnormemente alto, anche in concomitanza con un difetto nella formazione del diaframma, eventualmente dando luogo alla malposizione intratoracica.
- Le duplicazioni renali. Nella duplicazione completa si forma una via escretrice doppia con doppia vascolarizzazione. Gli ureteri possono raggiungere separatamente la vescica o (più frequentemente) con sbocco unico (uretere bifido). In caso di duplicità completa degli ureteri uno di essi può essere soggetto ad anomalie di terminazione, sia con sbocco anomalo in uretra o in vagina (Fig. 5) sia con formazione di dilatazione (ureterocele).

Anomalie di posizione renale e di rotazione possono essere ben identificate con le sequenze T2 pesate di tipo morfologico precontrastografiche, che sono ad alta risoluzione e ben individuano reni ectopici e rene a ferro di cavallo indipendentemente dal meteorismo intestinale. Reni ipoplasici associati con ectopia ureterale e reni soprannumerari spesso non identificati con altre tecniche possono essere visualizzati con l'uro-RM, anche se hanno una minima funzionalità residua.

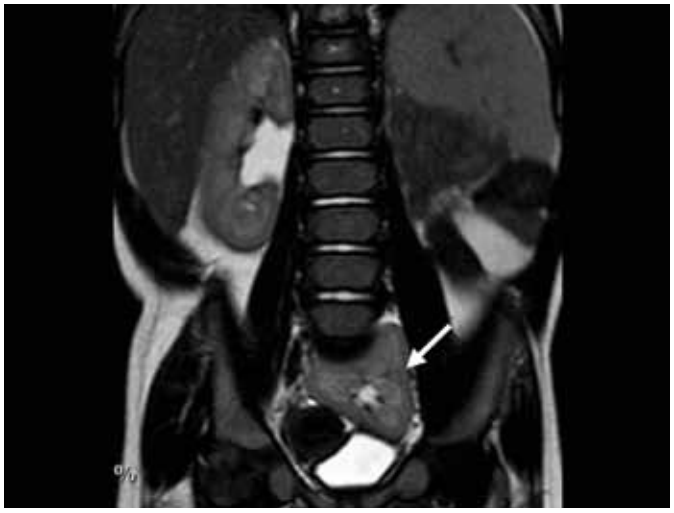


Figura 2.
Immagine RM T2 pesata sul piano coronale. Rene sinistro ectopico nello scavo pelvico (freccia), in adiacenza alla vescica, malruotato con cavità calico-pieliche interiorizzate.

Figura 3.
Rene a ferro di cavallo con stenosi del giunto pielo-ureterale bilaterale; vescica neurologica in paziente operato per malformazione ano-rettale con complesso disrafismo-ipoplasia sacrale ed agenesia coccigea.
3a: Immagini assiali (a,b,c) e coronale (d) T2 pesate che documentano il ponte parenchimale anteriormente alla colonna vertebrale (freccia), differenziazione cortico-midollare conservata con buono spessore del parenchima renale e aspetto frastagliato e irregolare delle pareti vescicali trabecolate per ipertrofia del detrusore.
3b: Immagini coronali (a,b,c,d,e) ottenute da sequenza dinamica dopo mezzo di contrasto, e coronali (e,f) e sagittale (g) ottenute da sequenza di tipo urografica dopo MDC, che documentano la lieve riduzione del nefrogramma della metà sinistra, maggiormente dilatata con ritardato tempo di transito caliceale e rallentato tempo di transito renale; entrambi i giunti pielo-ureterali sono localizzati anteriormente.

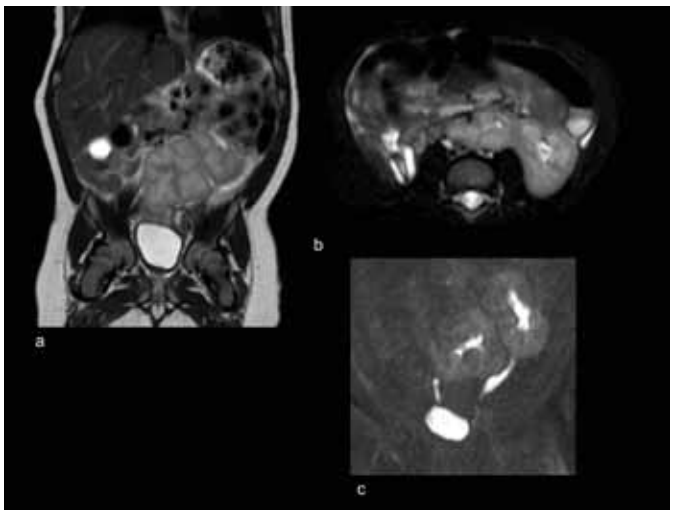


Figura 4.
Ectopia del rene destro fuso con il rene sinistro. Immagini coronale e assiale T2 pesate (a,b) e ottenuta da sequenza urografica ad alta risoluzione dopo MDC (c).

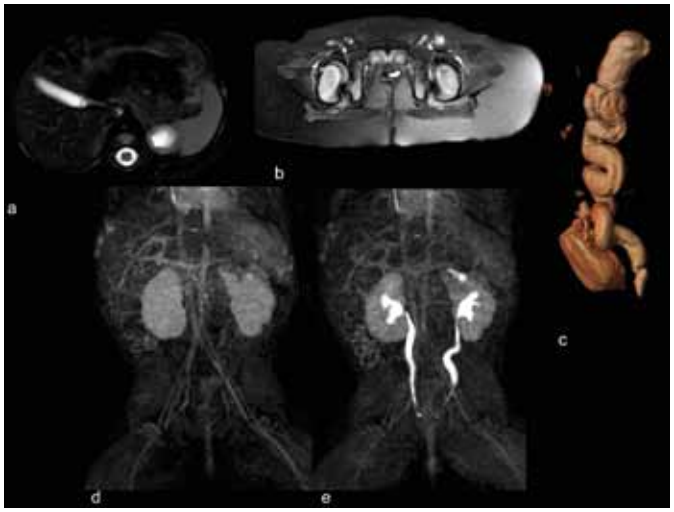


Figura 5.
Doppio distretto renale completo a sinistra con sbocco ectopico del pielone superiore in vagina, con perdita della differenziazione cortico-midollare del parenchima che mostra scarso effetto nefrografico e ridotta escrezione del mezzo di contrasto nelle cavità calico-pieliche dismorfiche. Sequenze T2 pesate sul piano assiale (a,b) e ricostruzione di tipo volumetrico (c). Ricostruzioni ottenute da sequenza dinamica dopo MDC.

Un gruppo di patologie che si giova della elevata risoluzione spaziale dell'uro-RM è rappresentato da quella secondaria alla presenza di un doppio distretto escretore. Nel doppio distretto escretore è possibile l'ostruzione, lo sbocco ectopico di un uretere e la presenza di ureterocele ectopico. La RM è in grado di documentare con accuratezza l'anatomia della giunzione vescico-ureterale, specialmente con nuove sequenze ad alta risoluzione (Ehammer et al., 2011).
Anomalie complesse dell'apparato urogenitale sono dovute alla mancata differenziazione dei tratti distali dei due apparati come la "persistenza del seno urogenitale".Tale anomalia non è da confondere con la "persistenza della cloaca" dove apparato intestinale, genitale e urinario sboccano in un unico orificio perineale. L'uro-RM ha un ruolo importante nella caratterizzazione anatomica di tali complessi quadri anatomici.

Idronefrosi

La più comune indicazione all'uro-RM è rappresentata dall'idronefrosi. L'idronefrosi è caratterizzata da ostruzione del flusso urinario dal rene alla vescica e tipicamente è dovuta a ostruzione della giunzione pielo-ureterale (GPU) e a megauretere ostruttivo.
Obiettivo della gestione dei pazienti con uropatia ostruttiva è quello di preservare la funzione renale, a tal fine occorrono metodiche di *imaging* che da un lato consentano di evidenziare la causa dell'ostruzione e dall'altro forniscano parametri affidabili per individuare precoci alterazioni della funzionalità renale.

Figura 6.
Agenesia renale sinistra. Stenosi serrata del giunto pielo-ureterale destro con parenchima renale marcatamente assottigliato, con perdita della differenziazione cortico-midollare e piccole cisti corticali. Biforcazione dell'arteria renale con il ramo polare inferiore che impronta la giunzione pielo-ureterale. Il nefrogramma è ridotto e irregolare con rallentata eliminazione del mezzo di contrasto nelle cavità calico-pieliche. Si è opacizzato l'uretere in fase tardiva a paziente prono. Immagine assiale T2 pesata (a). Ricostruzione volumetrica (b). Ricostruzioni ottenute da sequenza dinamica dopo MDC (c,d,e) e dopo acquisizione urografica in fase tardiva a paziente prono.

Figura 7.
Megauretere sinistro, non refluente (noto da cistouretrografia minzionale). Immagini assiale (a) e coronale (b) E T2 pesate. Ricostruzioni volumetriche da acquisizione T2 pesata (c) e da acquisizione urografica dopo MDC (d).

Tabella I.
Segni RM di idronefrosi compensata e scompensata

Reperti RM	Compensata	Scompensata
Parenchima nelle sequenze T2 pesate	Normale	Edematoso
Tempo di transito renale	Ritardato	Ritardato
Tempo di transito caliceale	Simmetrico e rapido	Ritardato
Nefrogramma	Normale	Ritardato e denso
vDRF-pDRF	<4%	>4%

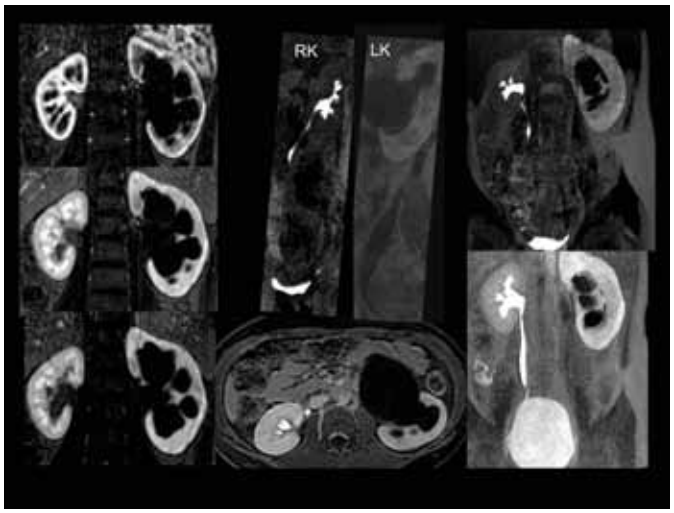


Figura 8.
Stenosi del giunto pielo-ureterale sinistro acutamente scompensato. Immagini assiali e coronali ottenute da sequenza dinamica e urografica ad alta risoluzione dopo mdc. Bilateralmente apprezzabile il *contrast enhancement* in fase parenchimografica; assente la fase urografica a sinistra, completa l'opacizzazione della trafila urinaria a destra.

Nella valutazione del paziente idronefrotico l'uro-RM è in grado di fornire informazioni anatomiche sia sul grado di idronefrosi che sulla causa ("kinking", stenosi, vasi polari) (Figg. 6,7). L'uro-RM permette, a differenza dell'ecografia e degli studi scintigrafici, la completa visualizzazione ureterale in tutti i suoi tratti e pertanto anche le stenosi del tratto medio dell'uretere, sebbene rare, possono essere visualizzate.
Da un punto di vista funzionale l'uro-RM è stata utilizzata per valutare l'idronefrosi e l'ostruzione attraverso il calcolo del RTT (Grattan-Smith et al., 2008). Parecchi fattori influenzano l'RTT, come la funzionalità renale, il volume e la distensibilità della pelvi e l'anatomia della giunzione pielo-ureterale (Grattan-Smith et al., 2008). Il CTT sembra legato sia alla GFR che alla funzione tubulare.
L'uro-RM è stata impiegata per distinguere l'idronefrosi compensata da quella scompensata. Segni di scompenso sono rappresentati da iperintensità di segnale nelle sequenze T2 pesate per edema del parenchima renale; il nefrogramma è ritardato e denso; il CTT è rallentato e la differenza vDRF-pDRF>4% (Grattan-Smith et al., 2008) (Tab. I). Attualmente solo circa il 25% dei bambini con una stenosi del GPU a diagnosi prenatale richiede terapia chirurgica sulla base della pratica corrente (Ulman et al., 2000) Attraverso la valutazione uro-RM pre- e post-pieloplastica (Fig. 8) si è cercato di comprendere retrospettivamente quali sono i pazienti che si giovano del trattamento chirurgico, identificando dei parametri funzionali che consentano di poter predire l'indicazione al trattamento e il suo successo. Sono state distinte due popolazioni quella con diagnosi di idronefrosi prenatale e quella a presentazione tardiva con sintomatologia. È emerso che la pieloplastica con successo tecnico mostra riduzione dell'idronefrosi con miglioramento del CTT e RTT, ma potrebbe non migliorare la funzionalità renale. I segni associati con idronefrosi scompensata si risolvono dopo pieloplastica ben riuscita. I segni di uropatia del parenchima renale (cisti sottocorticali, scarsa differenziazione cortico-midollare e nefrogramma scarso e irregolare) sono associati con scarso *outcome,* indipendentemente dal successo tecnico della pieloplastica. In assenza di uropatia il valore preoperatorio del vDRF-pDRF è il miglior fattore predittivo del successo post-operatorio.

Nefropatia da reflusso, pielonefrite e displasia renale

L'uro-RM ha un ruolo importante nel definire la complessa interazione tra sviluppo renale, nefropatia da reflusso e pielonefrite. Per la sua maggiore risoluzione spaziale e di contrasto essa è destinata a divenire il *gold standard* per la diagnosi e valutazione della pielonefrite e delle cicatrici renali (Grattan-Smith et al., 2008). L'uro-RM permette, a differenza della scintigrafia con 99 m Tc DMSA di distinguere tra pielonefrite acuta e cicatrice renale, in quanto quest'ultima è caratterizzata da perdita di volume e irregolarità del contorno renale all'esame di RM di base e da difetto di perfusione nelle sequenze RM con MDC, con dilatazione dei calici adiacenti e precoce eliminazione del MDC nei calici per verosimile disfunzione tubulare.
L'uro-RM è inoltre idonea all'identificazione degli ascessi renali, anche grazie a tecniche particolari (sequenze pesate in diffusione) che hanno un'elevata sensibilità nell'identificare raccolte purulente (Fig. 9).
La displasia renale è una diagnosti istologica, alla cui base sono stati considerati differenti possibili cause, in particolare l'alterata interazione tra la gemma ureterale e il blastema metanefrico sia su base genetica o su base del contatto fisico (Greenbaum, 2008); esiste inoltre un'associazione tra la malattia ostruttiva in utero e la displasia renale, così come per esempio accade se un rene ha uno sbocco ectopico e stenotico, con risultante displasia di tipo multicistico (Fig. 10). È stato proposto che la displasia renale possa essere

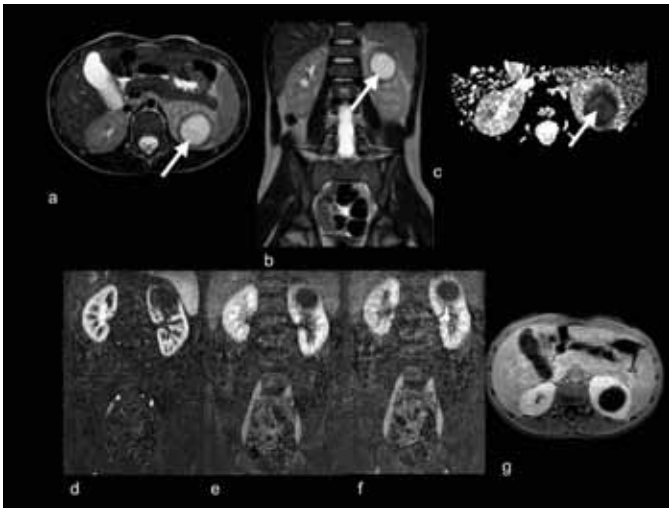


Figura 9.
Ascesso del terzo superiore del rene sinistro. Si osserva una formazione iperintensa nelle sequenze T2 pesate (a,b frecce), con riduzione della diffusione (c freccia). Nelle sequenze dinamica (d,e,f) e assiale in fase tardiva (g) non si documenta impregnazione contrastografica della parte centrale dell'ascesso né comunicazione con le cavità calico-pieliche.

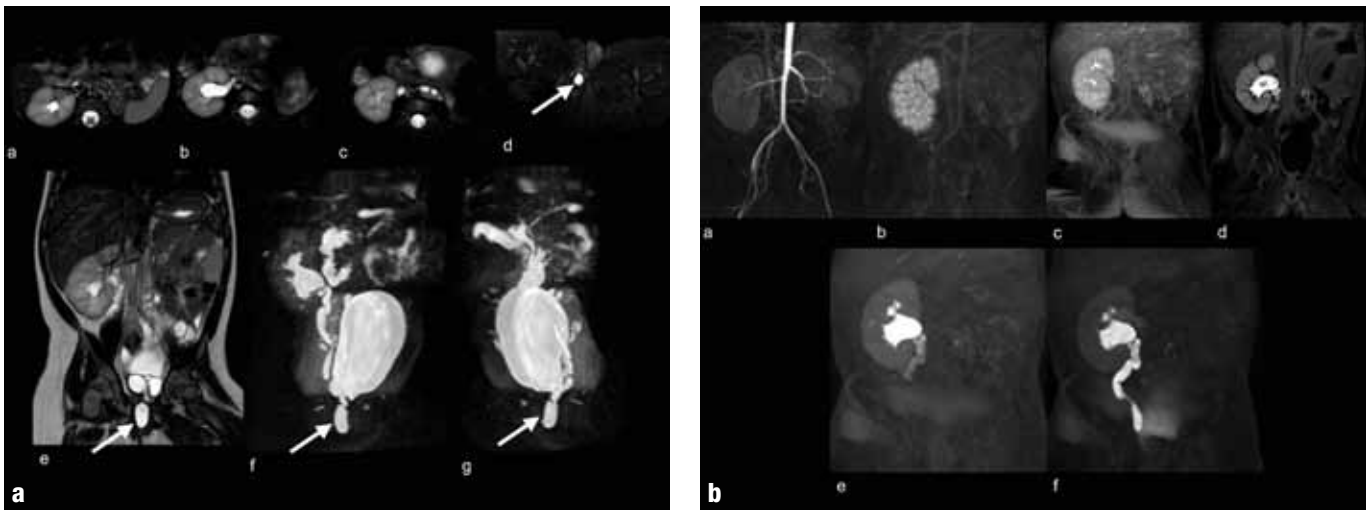


Figura 10.
Sbocco ectopico in vagina (frecce) dell'uretere sinistro con rene displasico multicistico. Rene destro ingrandito, di tipo compensatorio con stenosi del giunto pielo-ureterale.
10a: sequenza assiale (a,b,c,d) e coronale (e) T2 pesata; ricostruzioni volumetriche (f,g).
10b: acquisizioni dinamiche con mezzo di contrasto; (a,c,e,f) ricostruzioni volumetrice (b, d) sezioni coronali.

Tabella II.
Segni RM di displasia renale

- Reni di piccole dimensioni o riduzione focale di dimensioni nei casi segmentari
- Perdita della differenziazione cortico-midollare
- Piccole cisti corticali
- Ridotta perfusione
- Nefrogramma ridotto e irregolare
- Scarsa escrezione del mezzo di contrasto in calici dismorfici

diagnosticata con uro-RM (Grattan-Smith et al., 2008). I segni di displasia individuati sono rappresentati da reni di piccole dimensioni o nei casi focali da riduzione segmentaria di dimensioni, perdita della normale differenziazione cortico-midollare, piccole cisti sottocorticali, ridotta intensità di segnale in alcune sequenze di acquisizione, ridotta perfusione, nefrogramma ridotto e irregolare, scarsa escrezione del MDC nelle cavità calico-pieliche, calici dismorfici (Fig. 6; Tab. II). Da questo studio è emerso che alcuni casi, che secondo le comuni tecniche di *imaging* sarebbero stati etichettati come nefropatia da reflusso, erano invece caratterizzati da displasia renale. L'implicazione di tale dato è che alcune nefropatie da reflusso che progrediscono verso l'insufficienza renale siano caratterizzate da displasia renale e che in tali casi il reflusso vescico-ureterale (VUR) sarebbe un *marker* di displasia anziché la causa del danno renale e il trattamento del VUR offrirebbe scarsi benefici.

Box di orientamento

Cosa si faceva e cosa si fa tuttora:
Nella diagnosi della patologia urologica pediatrica la tecnica di primo livello è costituita a tutt'oggi dalla ecografia, alla quale si affiancano la cistografia minzionale per lo studio del reflusso vescico-ureterale e di vescia e uretere, e la scintigrafia per una valutazione della funzionalità renale. Ognuna di queste tecniche presenta vantaggi e limiti. I limiti principali dell'ecografia sono costituiti dall'essere operatore-dipendente, da una scarsa risoluzione di contrasto e panoramicità, quelli della scintigrafia da una risoluzione spaziale molto ridotta e dalla presenza di radiazioni ionizzanti, così come per la cistografia minzionale.

Cosa c'è di nuovo:
L'uro-RM, grazie ai continui progressi tecnici, si sta imponendo come tecnica di imaging "one stop shop" per lo studio della patologia urologica pediatrica, fondendo dettagliate informazioni anatomiche, unite ad una valutazione funzionale, senza l'impiego di radiazioni ionizzanti. Le informazioni ottenute potranno essere impiegate per approfondire gli aspetti fisiopatologici delle uropatie pediatriche al fine di scegliere il miglior trattamento e poter verificarne i risultati. Ad oggi manca tuttavia una sua chiara collocazione nell'iter diagnostico delle patologie urologiche nei confronti delle tecniche tradizionali. Presenta inoltre alcuni limiti, come la necessità di sedazione nei bambini piccoli, la scarsa diffusione e il costo relativamente elevato.

Bibliografia

* Darge K, Anupindi SA, Jaramillo D. MR *Imaging of the Abdomen and Pelvis in Infants*, Children and Adolescents. Radiology 2011;261:12-29.

* Darge K, Grattan-Smith JD, Riccabona M. *Pediatric uroradiology: state of the art.* Pediatr Radiol 2011;41:82-91.

Ehammer T, Riccabona M, Maier R. *High resolution MR for evaluation of lower urogenital tract malformations in infants and children: feasibility and preliminary experiences.* Eur J Radiol 2011;78:388-93.

* Greenbaum LA. *Renal dysplasia and MRI: a clinician's perspective.* Pediatr Radiol 2008;38:S70-S75.

Grattan-Smith JD, Little SB, Jones RA. *MR urography in children: how we do it.* Pediatr Radiol 2008;38:S3-17.

** Lavoro fondamentale per comprendere gli aspetti tecnici dell'uro-RM.

Grattan-Smith JD, Little SB, Jones RA. *MR urography evaluation of obstructive uropathy*. Pediatr Radiol 2008a;38:S49-69.

**Articolo fondamentale per comprendere il ruolo dell'uro-RM nella patologia ostruttiva.

* Grattan-Smith JD, Little SB, Jones RA. *Evaluation of UPJ obstruction before and after pyeloplasty using MR urography.* Pediatr Radiol 2008b;38:S106-24.

Grattan-Smith JD, Little SB, Jones RA. *Evaluation of reflux nephropathy, pyelonephritis and renal dysplasia.* Pediatr Radiol 2008;38:S83-105.

** Lavoro fondamentale per capire il ruolo della uro-RM nella nefropatia da reflusso e nella displasia renale.

* Jones RA, Schmotzer B, Little SB. *MRU post-processing*. Pediatr Radiol 2008;38:S18-27.

Khrichenko D, Dange K. *Functional analysis in MR urography-made simple.* Pediatr Radiol 2010;40:182-99.

Riccabona M, Avni FE, Blickman JG. *Imaging recommendations in paediatric uroradiology: minutes of the ESPR workgroup session on urinary tract infection, fetal hydronephrosis, urinary tract ultrasonography and voiding cystourethrography*, Barcelona, Spain, June 2007. Pediatr Radiol 2008;38:138-45.

** Importante sintesi sulle indicazioni della società europea di radiologia pediatrica all'imaging urologico.

Riccabona M, Avni FE, Blickman JG. *Imaging recommendations in paediatric uroradiology. Minutes of the ESPR uroradiology task force session on childhood obstructive uropathy, high-grade fetal hydronephrosis, childhood haematuria, and urolithiasis in childhood.* ESPR Annual Congress, Edinburgh, UK, June 2008. Pediatr Radiol 2009;39:891-8.

Riccabona M, Avni FE, Dacher JN. *ESPR uroradiology task force and ESUR paediatric working group: imaging and procedural recommendations in paediatric uroradiology, part III. Minutes of the ESPR uroradiology task force minisymposium on intravenous urography, uro-CT and MR-urography in childhood.* Pediatr Radiol 2010;40:1315-20.

** Consensus della Società Europea di Radiologia Pediatrica per standardizzare gli esami di uro-RM.

Song R, Yosypiv IV. *Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract.* Pediatr Nephrol 2011;26:353-64.

Tamburrini O. *Gruppo di Lavoro SIRM-SIN-AINR Fibrosi nefrogenica sistemica: raccomandazioni per l'uso degli agenti di contrasto a base di gadolinio* (30.10.2007).

Ulman I, Jayanthi VR, Koff SA. *The long-term followup of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively.* J Urol 2000;164:1101-5.

Vivier PH, Dolores M, Taylor M. *MR urography in children. Part 1: how we do the F0 technique.* Pediatr Radiol 2010;40:732-8.

** Importante lavoro sugli aspetti tecnici dell'uro-RM.

Vivier PH, Dolores M, Taylor M. *MR urography in children. Part 2: how to use Image J MR urography processing software.* Pediatr Radiol 2010;40:739-46.

Corrispondenza

Marcello Napolitano, UOC di Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini V. Buzzi, Via Castelvetro 32, 20154 Milano. E-Mail: marcello.napolitano@icp.mi.it

Ruolo della risonanza magnetica nella valutazione delle patologie malformative del *body* fetale: possibilità e limiti

Lucia Manganaro, Silvia Bernardo
Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomopatologiche
Università "La Sapienza" di Roma

Riassunto

L'articolo si propone come obiettivo quello di approfondire le indicazioni all'utilizzo della Risonanza Magnetica Fetale in particolar modo focalizzando l'attenzione su alcune patologie malformative identificate dall'ecografia ma non ben caratterizzate. La diagnosi precoce è essenziale ai fini dell'eventuale interruzione terapeutica di gravidanza, così come per la programmazione clinico-terapeutica dell'espletamento del parto e dell'eventuale *planning* chirurgico neonatale.

Summary

Our aim is to increase the knowledge about the indications for the use of Fetal Magnetic Resonance particularly focusing on some malformations which are identified at ultrasonography, but are not well characterized. Early diagnosis is essential to decide about a therapeutic interruption of pregnancy, as well as to clinical and therapeutic programming of the completion of delivery and any neonatal surgical planning.

Introduzione

Negli ultimi dieci anni il ruolo della Risonanza Magnetica Fetale (RMF) nello studio delle malformazioni complesse è andato via via crescendo, costituendo attualmente un esame di III livello nell'inquadramento diagnostico delle patologie fetali (Kul et al., 2012). Tale dato è sicuramente acclarato nella valutazione delle malformazioni cerebrali e, proprio in questo ambito, sono ampiamente descritte dalla letteratura le principali indicazioni e le possibilità diagnostiche (Manganaro et al., 2007); tuttavia numerosi lavori testimoniano l'importanza della introduzione della RM anche nella valutazione delle patologie del collo, del torace, dell'addome e del sistema genitourinario, in relazione alle informazioni che questa può aggiungere per il corretto inquadramento della patologia ed il successivo *planning* di eventuali procedure interventistiche fetali, di procedure di aborto terapeutico o del *timing* del parto con possibili interventi chirurgici intrapartum o postnatali (Perrone et al., 2008).
L'esame di RMF deve essere uno studio mirato su indicazione ecografica e, generalmente, si esegue a partire dalla 19° settimana di gravidanza, epoca in cui le strutture importanti dello sviluppo fetale sono completate. Vengono generalmente impiegate apparecchiature con magnete da 1.5 Tesla (T) con l'utilizzo di bobine multicanali *phased-array* che permettono di avere un'implementazione del segnale e un'estensione longitudinale di studio di circa 50-60 cm, consentendo lo studio di superfici ampie, in particolare per gli esami effettuati nel III trimestre.
Le recenti acquisizioni tecnologiche permettono l'acquisizione sequenze veloci e ultra-veloci, T2, che offrono una buona risoluzione spaziale e di contrasto, rendendo quindi possibile una buona visualizzazione delle strutture anatomiche. A completamento dell'indagine RM possono essere ottenute sequenze T1 pesate, senza e con abbattimento del segnale adiposo, sequenze *Gradient*, sequenze in diffusione (DWI) e sequenze di *Inversion Recovery* (FLAIR) permettendo una migliore caratterizzazione delle patologie in esame.
È necessario sottolineare come l'impiego della RM in gravidanza con apparecchiature fino 1.5 T non costituisce, allo stato delle nostre conoscenze, alcuna problematica per il feto (Triulzi et al., 2011).

Obiettivo della revisione

L'obiettivo di questo articolo è di approfondire e rivalutare le novità sulla RM fetale, discutendo anche i limiti della metodica stessa, e sottolinenando il ruolo della RMF nella successiva pianificazione terapeutica. La ricerca bibliografica su PubMed è stata effettuata utilizzando come principali parole chiave: *fetal MRI, prenatal diagnosis, fetal body diseases*.
L'articolo è stato suddiviso in tre principali sezioni: il collo-torace fetale, l'addome fetale e la pelvi fetale.

Il collo-torace fetale

Nello studio del distretto cervico-toracico la RM svolge un ruolo importante, potendo fornire informazioni addizionali che spesso portano a cambiare il *counselling* prenatale e il *planning* terapeutico.

Collo

La patologia che più frequentemente interessa il distretto cervicale in epoca prenatale, e per la quale è richiesto il supporto della RM, è il linfangioma cistico (Fig. 1). Si tratta di un tumore congenito benigno che origina per la mancata comunicazione dei vasi linfatici con i dotti linfatici principali. Pur essendo una patologia benigna, essa si associa ad un'elevata morbilità e mortalità nei casi con compressio-

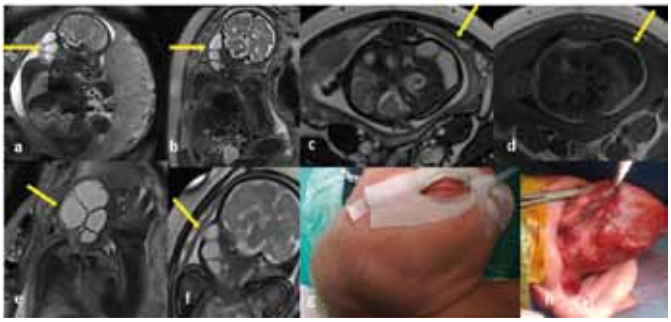


Figura 1.
Immagine T2 pesata del collo fetale sul piano sagittale (a) la freccia gialla mostra la lesione multiloculata e cistica; ingrandimento del particolare sul piano sagittale (e). La stessa lesione sul piano coronale (b) ed ingrandimento con sequenze TRUFISP (f). Riconoscibile la lesione sul piano assiale nella sequenza T2 (c) e allo stesso livello nella sequenza T1 (d). Immagini intra-operatorie della lesione (g-h) che confermano la diagnosi RM di linfangioma cistico. Per cortesia del Prof. Denis Cozzi.

ne delle vie aeree (Borecky et al., 1995). La RM è in grado di valutarne la localizzazione, le dimensioni, la morfologia ed il contenuto (contenuto fluido, più o meno omogeneo, talora con setti interni). In particolare essa può:

- valutare l'eventuale estensione allo stretto toracico superiore;
- identificare, quando presente, la compressione e/o dislocazione delle vie aeree, ben identificabili per il loro contenuto fluido (iperintensità nelle immagini pesate in T2);
- studiare i rapporti della massa con il fascio vascolo-nervoso del collo.

Tali informazioni risultano infatti dirimenti per decidere la procedura terapeutica più idonea (EX utero Intrapartum Treatment, EXIT; Resezione della massa) (Teksam et al., 2005).

Torace fetale

Pur dimostrandosi l'esame ecografico di II livello la metodica di riferimento nella valutazione delle patologie malformative toracopolmonari, la RM può presentare un valore aggiunto in alcune situazioni e in particolare nello studio della maturazione polmonare, attraverso l'analisi dell'intensità del segnale, e nell'inquadramento di alcune patologie intratoraciche (Kasprian et al., 2006).

Sviluppo polmonare

Per la valutazione dello sviluppo polmonare la RM utilizza essenzialmente due parametri: l'intensità di segnale e la volumetria polmonare.

Per quanto riguarda il primo parametro è ormai noto che che con l'avanzare dell'età gestazionale, per il progressivo aumento del fluido alveolare prodotto dall'epitelio polmonare, l'intensità di segnale del parenchima aumenta nelle sequenze T2 pesate e diminuisce nelle sequenze T1 pesate. Per ottenere una valutazione semiquantitativa è possibile confrontare l'intensità di segnale del polmone con quella di strutture adiacenti quali il liquido cefalorachidiano (LCR) o il fegato (Deshmukh et al., 2010) in quanto fino alla 24° settimana di gestazione il parenchima polmonare appare ipointenso (più scuro) rispetto al LCR; poi con il progredire della gravidanza il segnale proveniente dai polmoni cresce, per divenire dopo la 30° settimana isointenso rispetto al LCR (Hosada et al., 2004). Mediante RM si può, inoltre, ottenere una stima anche del volume polmonare totale (VPT) che, come si può intuire, cresce anch'esso durante la gestazione passando da valori di circa 13 mL alla 20° settimana a valori di circa 85 mL nelle epoche più tardive, che sono anche quelle in cui questi valori appaiono più variabili (Keller et al., 2004).

Entrambi i parametri sopradescritti sono determinanti per una precoce diagnosi ed un tempestivo trattamento dell'ipoplasia polmonare, condizione grave che spesso comporta l'insorgere della sindrome da distress respiratorio in epoca post-natale e che si associa ad un'elevata morbilità e mortalità neonatale.

Masse intratoraciche

Per quanto riguarda le masse intratoraciche congenite esse possono essere suddivise in base alla loro origine istopatologica in patologie derivanti da difetti del diaframma, come l'ernia diaframmatica congenita (CDH), ed in patologie derivanti da anomalie di sviluppo del polmone o delle vie aeree, quali la malformazione adenomatoide congenita (CPAM), il sequestro bronco-polmonare (BPS), le cisti broncogene e le sindromi da ostruzione delle vie aeree superiori (CHAOS).

Qualunque sia la patologia intratoracica, la RM, analogamente all'indagine ecografica, fornisce informazioni non solo su localizzazione, dimensioni e morfologia della massa (Fig. 2), ma anche sugli effetti secondari da essa provocati, come lo sviluppo del polmone residuo e controlaterale, lo sbandieramento mediastinico, l'idrope fetale non immune per compressione della vena cava inferiore e del cuore, e il polidramnios per compressione dell'esofago e ridotta deglutizione del liquido amniotico, nonché su eventuali patologie associate extrapolmonari.

Attualmente è raccomandato l'impiego della RM solo nella valutazione delle ernie diaframmatiche, qualora si prospetti una manovra interventistica in utero.

In particolare, nella valutazione delle CDH la RM consente di (Paek et al., 2001):

- definirne il tipo (anteriore, più rara, o posteriore, destra e sinistra, quest'ultima la più frequente);
- riconoscere gli organi erniati nel torace: stomaco, colecisti e parte prossimale del piccolo intestino (appariranno iperintensi nelle sequenze T2 pesate per la presenza di fluido, mentre la porzione

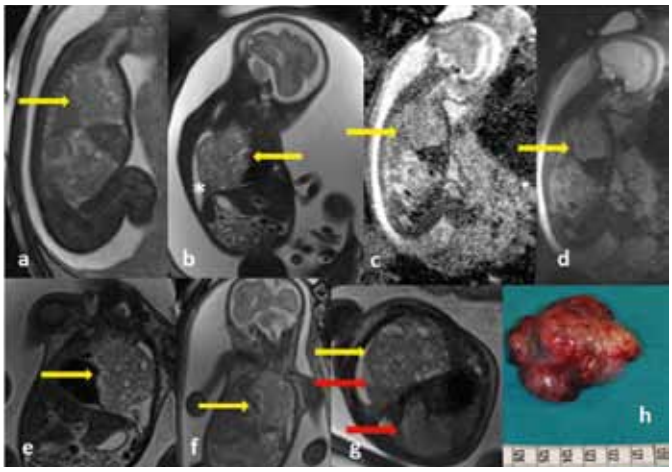


Figura 2.
La RM mostra, in corrispondenza dell'emitorace di sinistra, una voluminosa massa rotondeggiante di 5,5 x 4 cm circa, con intensità di segnale disomogenea per la presenza di una doppia componente solida e cistica (a-b-c-d-e-f-g, freccia gialla). Entrambi i polmoni appaiono marcatamente ipoplasici (g, frecce rosse) e presentano intensità di segnale ridotta; i vasi polmonari sono compressi dalla formazione. Concomita idrotorace (b, *). Reperto chirurgico che conferma la diagnosi RM (h), di teratoma mediastinico. Per cortesia del Prof. Denis Cozzi.

distale del piccolo intestino e colon appariranno iperintensi in T1 per il contenuto in meconio). È fondamentale soprattutto riconoscere l'erniazione del fegato (*liver up*) in quanto correlata ad una significativa riduzione della sopravvivenza.
- valutare il polmone residuo e controlaterale.

La valutazione dei suddetti parametri consente di distinguere i feti ad alto rischio (con erniazione epatica e/o con ritardo di maturazione polmonare) che potrebbero beneficiare di un eventuale intervento fetoscopico di occlusione tracheale in utero mediante posizionamento di palloncino (FETENDO) o del cosiddetto trattamento EXIT al momento del parto, da quelli a basso rischio per i quali si può procedere ad una riduzione chirurgica elettiva post-natale (Goldstein, 2006).

Per quanto concerne le patologie derivanti da anomalie di sviluppo del polmone, si tratta di lesioni che spesso si presentano con quadri sovrapponibili ed indistinguibili tra loro all'esame RM. In molti casi è, inoltre, documentabile una regressione parziale o totale, nel corso della gravidanza a partire dalla 28° settimana di gestazione. Tali dati hanno sollevato ampia discussione in letteratura configurando l'ipotesi di *vanishing lesions*. In realtà molti AA. ipotizzano non una reale regressione, in quanto, lo sviluppo volumetrico e l'incremento del segnale del polmone sano nelle acquisizioni T2 pesate andrebbero a coprire la porzione patologica, non rendendola più distinguibile dal parenchima indenne.

CPAM

Nell'attuale classificazione la dizione CCAM (Congenital Cystic Pulmonary Malformation) è stata recentemente sostituita da CPAM (Congenital Pulmonary Adenomatoid Malformation). La CPAM rappresenta un ampio spettro di malformazioni polmonari caratterizzate da una massa di tessuto polmonare con anomala proliferazione delle strutture bronchiali, che mantiene però la comunicazione con il normale albero bronchiale e riceve apporto vascolare dai vasi polmonari. Sebbene recentemente siano state individuate nuove forme di CPAM, si fa generalmente riferimento alla classificazione di Stocker in: tipo I, macrocistica caratterizzata da grosse cisti > di 2 cm; tipo II con cisti di dimensioni inferiori al centimetro; tipo III che si presenta come una massa solida, tipo IV in cui le lesioni cistiche sono disposte alla periferia del lobo (Stocker et al., 2009). Tali patologie presentano un importante impatto clinico perché l'80% dei nati vivi presenta sintomi respiratori entro il primo mese di vita.

Il quadro RM è caratterizzato da una massa marcatamente iperintensa, con intensità di segnale maggiore rispetto al parenchima normale, con presenza o meno di formazioni cistiche a seconda del tipo.

BPS

Il BPS è una massa di tessuto polmonare non funzionante che non comunica con l'albero bronchiale ed il cui apporto vascolare dipende da arteriole del circolo sistemico (Dhingsa et al., 2003). Si distinguono forme extralobari (più frequentemente diagnosticate in epoca prenatale) con aspetto triangolare, e forme intralobari con aspetto sferico; la localizzazione può essere sovradiaframmatica, il più delle volte nel segmento basale posteriore, o sottodiaframmatica. Anche BPS appare come una lesione iperintensa nelle sequenze pesate in T2 con forma triangolare o sferica a seconda del tipo (Fig. 3); in alcuni casi è possibile visualizzare il vaso nutritizio a partenza dall'aorta toracica o addominale. La prognosi è spesso eccellente, può andare incontro a regressione e non mostrare sintomi respiratori alla nascita. Il *gold standard* nella diagnosi di tali patologie è rappresentato dalla *Multi Detector CT* (MDTC) in epoca postnatale ed è molto discusso se, in assenza di sintomatologia, sia comunque raccomandata l'esecuzione della Tomografia Computerizzata considerando i problemi dosimetrici e legati alla somministrazione di contrasto iodato per via ev.

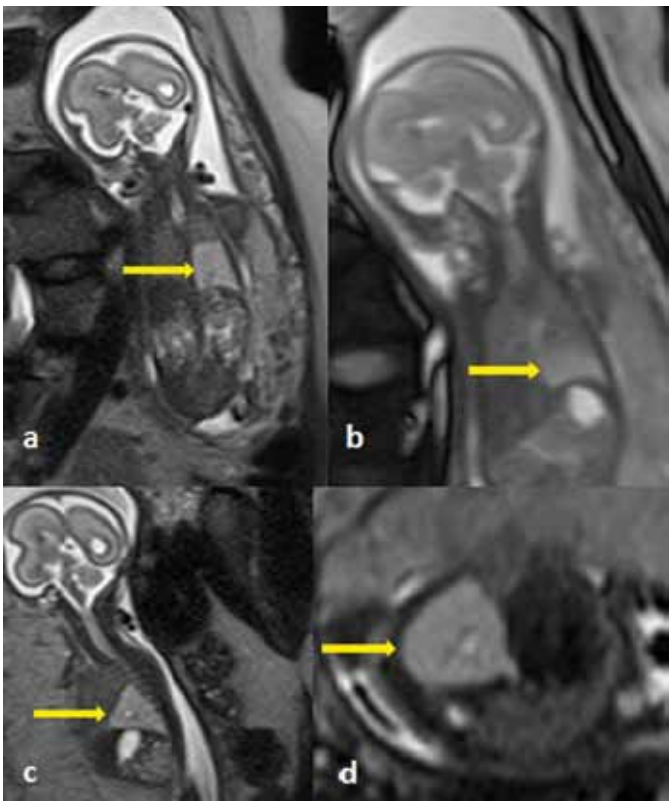


Figura 3.
La RM mostra alterazione dell'intensità di segnale del lobo inferiore del polmone sinistro (coronale T2, a-b) a delimitazione scissurale che mostra marcata iperintensità di segnale nelle sequenze T2 pesate. Stessa lesione triangolariforme sul piano sagittale (c) e assiale (d).

CHAOS

La sindrome CHAOS è più frequentemente causata da atresia o stenosi laringea o tracheale (Courtier et al., 2010). La prognosi dipende dalla possibilità di ripristinare la pervietà delle vie aeree il prima possibile, per cui diventa importante il suo riconoscimento in epoca prenatale. La RM mostra un'iperespansione polmonare con parenchima di intensità elevata nelle sequenze T2 pesate per l'abbondante contenuto fluido intrappolato negli alveoli; il diaframma può apparire "invertito"; mentre il lume aereo a monte del tratto ostruito appare dilatato e quindi marcatamente iperintenso.

Cuore

Un cenno particolare merita il ruolo potenziale della RM nello studio del cuore fetale, come indagine di terzo livello in supporto all'esame eccardiografico che rimane ad oggi la metodica *gold standard*. Recenti pubblicazioni (Manganaro et al., 2008) su questo argomento dimostrano la capacità della RM di visualizzare le principali strutture cardiovascolari, ma, in relazione ai limiti intrinseci della metodica, la bassa risoluzione temporale e spaziale, attualmente non offre, se non in alcune rare situazioni, la possibilità di uno studio complessivo delle malformazioni cardiache, sia dal punto di vista morfologico che funzionale.

Addome fetale

Nello studio delle patologie addominali la RM ha un ruolo limitato. Come precedentemente detto per il distretto toraco-polmonare, l'esecuzione di un esame RM, si rende necessario ogni qualvolta

l'indagine ecografica non risulti dirimente o risulti necessario un'implementazione diagnostica ai fini del *management terapeutico* (Gupta et al., 2010).

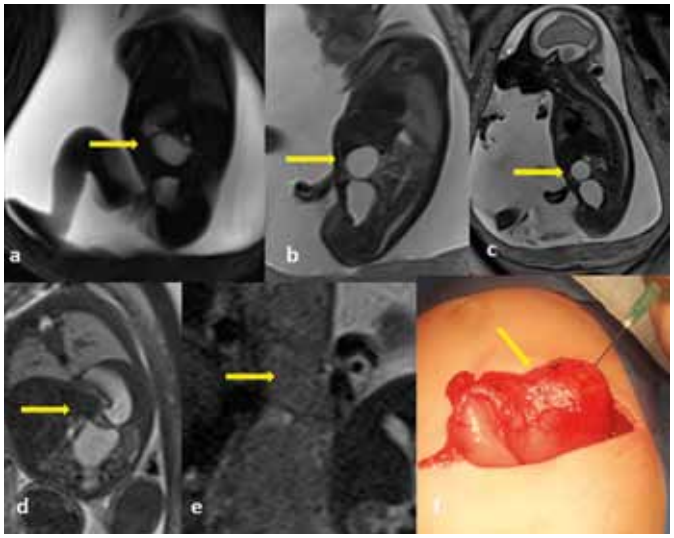


Figura 4.
Sequenza Colangiografica sagittale T2 (a) Si evidenzia una formazione rotondeggiante iperintensa (fraccia gialla); stessa formazione in T2 TRUFI sagittale (b), T2 HASTE sagittale (c), T2 coronale (d) e T2 assiale (e). Reperto intraoperatorio durante l'iniezione di mezzo di contrasto all'interno della formazione, con diagnosi finale di duplicazione gastrica. Per cortesia del Prof. Denis Cozzi.

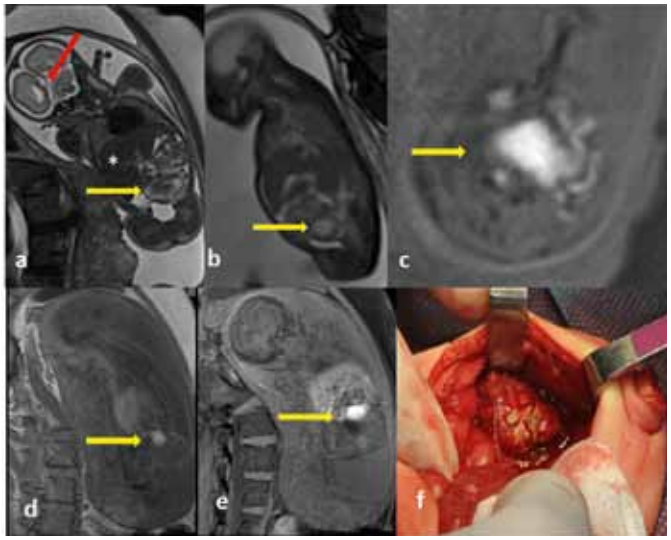


Figura 5.
L'esame RM documenta la presenza di una formazione ovalare, in corrispondenza della regione meso-ipogastrica in sede mediana-paramediana sinistra (a), del diametro di 37 x 18 x 17 mm, che appare iperintensa nelle sequenze pesate in T1 con e senza FS per la presenza di materiale proteinaceo (meconio, freccia gialla, c-d-e). Riconoscibile la formazione nella sequenza sagittale T2 (b). Presenza di versamento ascitico addomino-pelvico, iperintensità di segnale intorno agli organi (a-b, iperintensità di segnale). Le anse del piccolo intestino appaiono delocalizzate in fianco sinistro (a). Si associa epatomegalia (a, *). Le sequenze effettuate sull'encefalo fetale documentano una condizione di asimmetria dei ventricoli laterali per la presenza di aumento del diametro del corno posteriore del ventricolo cerebrale destro (AW 10 mm, a, freccia rossa). Reperto intraoperatorio della cisti da meconio. Per cortesia del Prof. Denis Cozzi.

Attualmente non esiste un *consensus* in Letteratura per le indicazioni all'esecuzione di un esame RM del distretto addominale.
Tuttavia in relazione all'esperienza personale e ai dati pubblicati la RM dell'addome fetale è indicata nello studio delle masse addominali, nel sospetto di alcune patologie intestinali e nella diagnosi di microcolon.
Nello studio delle masse endoaddominali la RM aiuta a determinarne la corretta origine in base alla sede (intestinale, surrenalica, renale, annessiale), all'estensione, alla tipologia (solida o cistica) consente in alcuni casi una caratterizzazione in relazione allo spessore delle pareti, alla presenza di setti o vegetazioni, all'analisi del contenuto, distinguendo grazie alla sua multiparametricità il fluido sieroso, la componente sebacea, emorragica o proteinacea (diagnosi differenziale: cisti enterogene, linfangioma cistico, peritonite da meconio, cisti da duplicazione enterica, volvoli, cisti del coledoco) (Figg. 4-5).
Per quanto riguarda lo studio delle patologie intestinali, è necessario ricordare che l'intestino distale ed il colon sono progressivamente riempiti da meconio formato dalle secrezioni del fegato e delle ghiandole intestinali e dall'epitelio intestinale desquamato: il meconio riempie il canale anale fin dalla 20° settimana di gestazione e poi progressivamente risale verso il retto, il sigma, il colon discendente, traverso e ascendente fino alla completa occupazione del colon a 25 settimane, per poi procedere verso l'intestino tenue distale. Il meconio in RM risulta iperintenso in T1 ed iso-ipointenso in T2 per la presenza di elevato contenuto proteico e minerali e tali caratteristiche permettono la distinzione dell'intestino distale dall'intestino prossimale e da eventuali dilatazioni ureterali (Inaoka et al., 2007).
Sulla base di quanto detto, ad esempio, la RM, nelle atresie del piccolo intestino consente la distinzione tra atresie del digiuno e

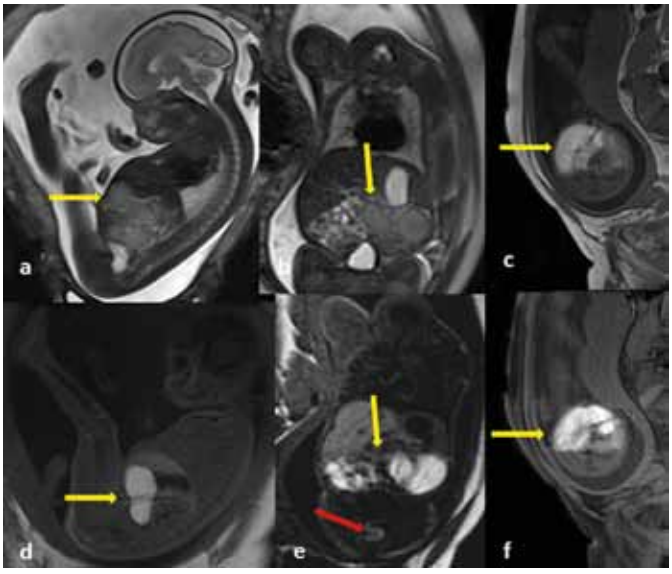


Figura 6.
Sequenza T2 pesata con soppressione del segnale del tessuto adiposo (a). Sul piano sagittale, si possono notare le anse intestinali distese ed ipointense (freccia gialla); scansione allo stesso livello con sequenza pesata in T1 (d), evidenza di distensione delle anse intestinali che appaiono iperintense per la presenza di contenuto proteinaceo (meconio, freccia gialla). Colon (freccia gialla) in sezione coronale nella sequenza T2 (b) e T1 con soppressione del segnale del tessuto adiposo (e). Colon (freccia gialla) in sezione assiale nella sequenza T1 (c) e T1 con soppressione del segnale del tessuto adiposo (f). Dalla morfologia e dalla distribuzione delle anse coinvolte, la dilatazione risulta di pertinenza del colon destro, del trasverso, della flessura colica sinistra e del tratto prossimale del colon sinistro, dove si osserva un brusco salto di calibro con retto-sigma di piccole dimensioni e scarso contenuto di meconio (e, freccia rossa).

dell'ileo in quanto nelle prime si evidenziano anse intestinali dilatate con elevata intensità di segnale per la prevalenza di liquido amniotico, mentre nelle seconde si evidenziano anse dilatate con intensità di segnale intermedia in T2 e T1 per la contemporanea presenza di liquido amniotico e meconio. Inoltre in tali casi può coesistere un microcolon da disuso che può essere evidenziato dalla RM grazie all'analisi del segnale e del calibro dell'intestino distale, tutte informazioni utili per il successivo *planning* terapeutico (Fig. 6).

Apparato genitourinario

I reni fetali risultano ben identificabili con la RM e mostrano una modica ipointensità di segnale in T2 a livello della corticale e una marcata iperintensa in T2 a livello della pelvi renale riempita di urina e tessuto adiposo (Hörmann et al., 2006).
Per quanto riguarda la maturazione renale, è stato dimostrato che nei feti sani i reni aumentano di dimensione con l'età gestazionale, mentre il rapporto intensità di segnale parenchima/pelvi si riduce significativamente con il progredire della gravidanza (Michielsen et al., 2010). Inoltre alle mappe di *Apparent Diffusion Coefficient* (ADC) i valori di ADC diminuiscono tra la 17° e la 28° settimana di gestazione, mentre nessun cambiamento significativo si osserva tra la 28° e la 36° settimana in relazione allo sviluppo dei glomeruli renali e all'aumento progressivo della permeabilità renale (Manganaro et al., 2009).
In particolare per quanto riguarda lo studio dei reni fetali la RM è in grado di identificare le anomalie di numero (agenesie mono o bilaterali), di dimensione (rene ipoplasico, rene ipertrofico), di rotazione, di fusione (rene a ferro di cavallo), di posizione (rene ectopico) nonché le masse renali e le patologie displasiche cistiche di tipo multicistico e policistico, permettendo la diagnosi differenziale tra le anomalie letali e quelle che possono beneficiare di un intervento intrauterino, intrapartum o postanatale precoce.
Dall'analisi dell'intensità di segnale del parenchima è possibile stimare il grado di sviluppo e funzionalità renale identificando i feti con rischio di displasia renale.
Nelle anomalie renali con compromissione della funzionalità renale è inoltre fondamentale il ruolo della RM nel diagnosticare l'ipoplasia polmonare eventualmente associata.
Nelle uropatie-dilatative ostruttive e nelle idroureteronefrosi da reflusso vescico-ureterale la pelvi e/o i calici risultano sovradistesi (con incremento del diametro antero-posteriore della pelvi) e gli ureteri risultano ben visualizzabili come strutture tubulariformi ripiene di urina, iperintensa in T2 ed ipointensa in T1; in casi estremi la RM è in grado anche di individuare la presenza di eventuali raccolte fluide perirenali (urinomi).
Si può raccomandare l'impiego della RMF ogni qualvolta si configuri un'anomalia complessa o quando, associato oligo- o anidramnios, condizioni queste che rendono tecnicamente difficile lo studio ecografico.
Nel sospetto di valvole uretrali posteriori (VUP) risulta inoltre importante, oltre alla valutazione diretta dell'entità dell'ostruzione, lo studio dei reni.
È ben noto come nelle uropatie dilatative e nelle VUP i reni spesso risultano displasici: tale dato sarebbe alla base del probabile rischio di insufficienza renale che tali pazienti possono sviluppare nel periodo postnatale, a prescindere dal trattamento chirurgico (McMann et al., 2006).
In ultimo un cenno a parte è dedicato alla condizione di megavescica. La vescica, in questi casi, può risultare talmente distesa da occupare l'intera pelvi e risalire in addome, tanto da determinare problemi interpretativi sulla presenza e funzionalità dei reni, in ecografia, in tali casi la RM invece può agevolmente confermare la presenza e la struttura dei reni che possono risultare displasici. Nei casi di megavescica risulta, inoltre, importante la concomitante valutazione della parete addominale (Sindrome *Prune belly*) e del colon (megavescica, microcolon) anche se quest'ultima diagnosi risulta complessa e comunque possibile solo nel III trimestre.

Conclusioni e prospettive per il futuro

L'esame ecografico resta l'esame di riferimento nella valutazione delle malformazioni fetali congenite. La RM fetale rappresenta la metodica di III livello nella valutazione delle malformazioni complesse del *body* fetale,qualora l'esame ecografico risulti inconclusivo, nell'individuazione di eventuali quadri associati sospetti per patologie sindromiche (Estroff, 2009).
Inoltre l'esame RM può essere considerato, qualora la gestione multidisciplinare del piccolo paziente sia complessa e sia necessaria una decisione terapeutica di tipo interventistico, sia nel corso della vita intrauterina, che nell'espletamento del parto o nella programmazione di un intervento chirurgico nell'immediato postpartum.
Certamente un passo importante per il futuro della RM sarà rappresentato dall'implementazione tecnologica, con l'introduzione di nuove sequenze che possano apportare cambiamenti significativi nella risoluzione spaziale e temporale e nell'elaborazione di *software* di ricostruzione.

Box di orientamento

Cosa si sapeva prima:
In Italia, la Risonanza Magnetica Fetale è entrata nella pratica clinica solo negli ultimi quindici anni. Le principali indicazioni cliniche, fino a poco tempo fa, riguardavano prevalentemente lo studio del distretto encefalico.

Cosa sappiamo adesso:
Grazie alle nuove tecnologie messe a disposizione dalla diagnostica per immagini, è oggi possibile eseguire esami con alta risoluzione spaziale e di contrasto; questo significa avere immagini ad alta risoluzione e con tempi di acquisizione abbastanza brevi per lo studio dell'encefalo, in prima istanza, e del body fetale.

Quali ricadute sulla pratica clinica:
La RM può rappresentare, in casi selezionati, un importante completamento diagnostico nella valutazione di quadri malformativi complessi e nella programmazione di interventi terapeutici nella vita intrauterina e nel postnatale. È necessario sottolineare l'importanza di Centri di Riferimento dedicati e la presenza di un team multidisciplinare per la corretta gestione dei piccoli pazienti.

Bibliografia

Borecky N, Gudinchet F, Laurini R, et al. *Imaging of cervico-thoracic lymphangiomas in children.* Pediatr Radiol 1995;25:127-130.

Courtier J, Poder L, Wang ZJ, et al. *Fetal tracheolaryngeal airway obstruction: prenatal evaluation by sonography and MRI.* Pediatr Radiol 2010;40(11):1800-5.

** Cause di ostruzione delle vie aeree fetali e *planning* per l'Exit.

Deshmukh S, Rubesova E, Barth R, et al. *MR assessment of normal fetal lung volumes: a literature review.* AJR Am J Roentgenol. 2010;194:W212-7.

Dhingsa R, Coakley FV, Albanese CT, et al. *Prenatal sonography and MR imaging of pulmonary sequestration.* AJR Am J Roentgenol 2003;180:433-7.

** Confronto tra Ecografia e RM nella valutazione dei sequestri polmonari.

Estroff JA. *The growing role of MR imaging in the fetus.* Pediatr Radiol 2009;39 Suppl 2:S209-10.

** Il ruolo della RM oggi.

Goldstein RB. *A practical approach to fetal chest masses.* Ultrasound Q 2006;22:177-94.

Gupta P, Sharma R, Kumar S, et al. *Role of MRI in fetal abdominal cystic masses detected on prenatal sonography.* Arch Gynecol Obstet 2010;281:519-26.

Hörmann M, Brugger PC, Balassy C, et al. *Fetal MRI of the urinary system.* Eur J Radiol 2006;57:303-11.

Inaoka T, Sugimori H, Sasaki Y, et al. *VIBE MRI for evaluating the normal and abnormal gastrointestinal tract in fetuses.* AJR Am J Roentgenol 2007;189:W303-8.

** Valutazione dell'intestino fetale normale e patologico.

Kasprian G, Balassy C, Brugger PC, et al. *MRI of normal and pathological fetal lung development.* Eur J Rad 2007;57:261-270.

** Ruolo della RM nella valutazione dei polmoni fetali normali e patologici.

Keller TM, Rake A, Michel SC, et al. *MR assessment of fetal lung development using lung volumes and signal intensities.* Eur Radiol 2004;14:984-9.

Kul S, Korkmaz HA, Cansu A, et al. *Contribution of MRI to ultrasound in the diagnosis of fetal anomalies.* J Magn Reson Imaging 2012;35:882-90.

** Valutazione dello sviluppo renale fetale durante la gravidanza mediante la RM.

Manganaro L, Perrone A, Savelli S, et al. *Evaluation of normal brain development by prenatal MR imaging.* Radiol Med 2007;112:444-55.

* *Pattern* MR di sviluppo e maturazione dell'encefalo fetale in rapporto all'età gestazionale.

Manganaro L, Savelli S, Di Maurizio M, et al. *Potential role of fetal cardiac evaluation with magnetic resonance imaging: preliminary experience.* Prenat Diagn 2008;28:148-56.

Manganaro L, Francioso A, Savelli S, et al. *Fetal MRI with diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) assessment in the evaluation of renal development: preliminary experience in normal kidneys.* Radiol Med 2009;114:403-13.

** Ruolo della RM nella valutazione del cuore fetale.

McMann LP, Kirsch AJ, Scherz HC, et al. *Magnetic resonance urography in the evaluation of prenatally diagnosed hydronephrosis and renal dysgenesis.* J Urol 2006;176:1786-92.

Michielsen K, Meersschaert J, De Keyzer F, et al. *MR volumetry of the normal fetal kidney: reference values.* Prenat Diagn 2010;30:1044-8.

Osada H, Kaku K, Masuda K, et al. *Quantitative and qualitative evaluations of fetal lung with MR imaging.* Radiology 2004;231:887-92.

Paek BW, Coakley FV, Lu Y, et al. *Congenital diaphragmatic hernia: prenatal evaluation with MR lung volumetry-preliminary experience.* Radiology 2001;220:63-7.

** Valutazione prenatale delle ernie diaframmatiche.

Perrone A, Savelli S, Maggi C, et al. *Magnetic resonance imaging versus ultrasonography in fetal pathology.* Radiol Med 2008;113:225-241.

** Confronto Ecografia versus Risonanza Magnetica nella valutazione delle principali patologie fetali.

Teks¸ am M, Ozyer U, McKinney A, et al. *MR imaging and ultrasound of fetal cervical cystic lymphangioma: utility in antepartum treatment planning.* Diagn Interv Radiol. 2005;11:87-9.

* Ruolo della RM nella valutazione e programmazione dell'intervento chirurgico.

Triulzi F, Manganaro L, Volpe P. *Fetal magnetic resonance imaging: indications, study protocols and safety.* Radiol Med 2011;116:337-50.

** Linee guida per l'esecuzione dell'esame di RM Fetale.

Zeidan S, Hery G, Lacroix F, et al. *Intralobar sequestration associated with cystic adenomatoid malformation: diagnostic and thoracoscopic pitfalls.* Surg Endosc 2009;23:1750-3.

Corrispondenza

Lucia Manganaro, Dipartimento di Scienze Radiologiche Oncologiche e Anatomo-Patologiche, via Regina Elena 324, 00161 Roma. Tel. +39 064456695. Fax +39 064456695. E-mail: lucia.manganaro@uniroma1.it

Barriera Emato-Encefalica e terapie farmacologiche

Maurizio Scarpa, Cinzia Maria Bellettato, Rosella Tomanin, Alessandra Zanetti
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, Padova

Riassunto

Nonostante i progressi nella ricerca farmacologica e la conquista di importanti obiettivi nel campo della medicina e della biologia, esistono patologie che rappresentano ancora un'importante sfida per il settore terapeutico. Tra queste, le malattie neurologiche che, per la loro elevata morbilità e mortalità, hanno un impatto socio-economico devastante. Molte delle terapie potenzialmente neuroriparatrici e neuroprotettive oggi disponibili non sono in grado di esplicare questi loro effetti, poiché non riescono ad oltrepassare la barriera emato-encefalica (BEE) spesso selettiva anche per alcuni farmaci.
Tra le patologie neurologiche, le malattie da accumulo lisosomiale (LSD, acronimo dell'inglese *lysosomal storage disorders*) rivestono un ruolo importante, in quanto rappresentano degli ottimi modelli per lo studio e la comprensione dei processi che controllano la possibilità di veicolare il farmaco direttamente al cervello in una concentrazione e per un tempo sufficiente a svolgere un'efficace azione terapeutica. Attualmente le LSD costituiscono uno dei pochi gruppi di patologie per il quale i nuovi approcci terapeutici, quali la terapia enzimatica sostitutiva, le nanotecnologie, la terapia genica e l'impiego di cellule staminali, forniscono promettenti risultati in merito alla possibilità di modificare l'evoluzione naturale delle malattie e migliorare la qualità di vita dei pazienti. In particolare, poiché le LSD, pur interessando per lo più la popolazione pediatrica, presentano alcune caratteristiche patologiche comuni alle malattie neurologiche degli adulti, tali sviluppi avranno rilevanza anche per affrontare malattie quali Alzheimer, Parkinson, tumori cerebrali e la Sclerosi Laterale Amiotrofica.

Summary

Despite the enormous advances in drug discovery and related gained goals in medicine and biology, there are diseases that still represent a major challenge for the therapeutic area. In particular, among these are the neurological diseases which, given their high morbidity and mortality, have a devastating social-economical impact. Unfortunately, the neuro-restorative and neuro protective therapies available today are not entirely effective because they cannot cross the blood-brain barrier, which shields and protects the brain, and thus cannot fulfill their pharmacological action in the central nervous system. Among the neurological diseases, lysosomal storage disorders (LSD) play an important role as, being well-known the aspects related to their molecular genetics and biochemistry, they are excellent models for studying and understanding the processes that control the ability to deliver drugs directly to the brain at the proper concentration and for a sufficient length of time to ensure an effective pharmacological action. Currently the LSD are the only group of diseases for which new therapeutic approaches such as enzyme replacement therapy, nanotechnology, gene therapy and the use of stem cells provide promising results regarding the possibility of modifying the natural history of disease and improving patients quality of life. In particular, since LSD and adult neurological diseases share some common pathological features, related outcomes and achievements may also be relevant for more common diseases such as Alzheimer's, Parkinson's, brain tumors and Lateral Amyotrophic Sclerosis.

Introduzione

La ricerca farmacologica è da sempre indirizzata a sviluppare nuove strategie terapeutiche capaci di modificare la storia naturale delle malattie e migliorare la qualità di vita dei pazienti. In quest'ottica gli studi per lo sviluppo di nuovi farmaci devono tener conto che l'efficacia di una nuova terapia dipende dalla via di somministrazione della stessa e dalla sua capacità intrinseca di accedere agli organi e tessuti in quantità e tempi adeguati. Quest'ultimo fattore rappresenta un'importante sfida per quei settori terapeutici che prevedono un'azione del principio attivo a livello di particolari distretti dell'organismo, quali il Sistema Nervoso Centrale (SNC). In questo caso, la presenza della Barriera Emato-Encefalica (BEE) costituisce un grosso ostacolo che impedisce alle terapie neuroriparatrici e neuroprotettive, oggi disponibili, di arrivare a svolgere la loro azione farmacologica direttamente in loco. Per questo motivo, l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel suo rapporto *Neurological disorders: Public health challenges*, raccomanda un maggiore impegno politico, professionale e sociale per lo sviluppo di strategie idonee a gestire un problema che ha dimensioni vastissime. Infatti, secondo gli ultimi dati disponibili, si stima che il 10% della popolazione mondiale sarà colpita da disturbi neurologici, senza distinzioni geografiche, anagrafiche e socioeconomiche (World Health Organization, *Neurological disorders: public health challenges*. Geneva: WHO, 2007). Nonostante la neurofarmaceutica costituisca il più grande settore di crescita dell'industria del farmaco, il suo sviluppo è rallentato dalla difficoltà di risolvere in modo efficace il problema dell'attraversamento della BEE. È infatti stato stimato che circa il 98% dei farmaci oggi disponibili per la cura delle malattie neurologiche, incluse le proteine ricombinanti, gli anticorpi monoclonali e la terapia genica, non riesce a superare efficacemente la BEE per l'incapacità di sfruttare specifici meccanismi di passaggio, per l'elevato peso molecolare o per la loro polarità (Pardridge et al., 2001). Anche se questa percentuale sembra essere eccessivamente alta e non vi è un consenso unanime su di essa, resta comunque minima la disponibilità di farmaci di sicuro effetto neurologico.
Da qui la necessità primaria di orientare gli sforzi al superamento della BEE. Pertanto, mai come in questi ultimi tempi, l'impegno della ricerca scientifica è volto a sviluppare nuove strategie terapeutiche capaci di direzionare efficacemente il farmaco al comparto cerebrale. La comprensione dei meccanismi regolatori della BEE risulterà importante per lo sviluppo di terapie dedicate ad un vasto gruppo di patologie pediatriche coinvolgenti il SNC, quali malattie metaboliche, immunologiche, forme di epilessia farmaco-resistenti e compromis-

Tabella I.
Caratteristiche strutturali della Barriera Emato-Encefalica.

Caratteristiche strutturali della BEE		
CARATTERISTICHE	**PROPRIETÀ**	**EFFETTO**
Formata sia dall'endotelio dei capillari che dai pedicelli degli astrociti	Maggiore compattezza e grado di impermeabilità	
Assenza di pori	Non filtrano le sostanze cariche	
Presenza di Tight junction	Non esiste transcitosi	Selettività: i farmaci per attraversare BEE devono essere lipofili e con PM inferiore a 400 Da
Esistono sistemi di trasporto attivo	Trasporto IN ed OUT Questi ultimi riconoscono le molecole lipofile con PM > 400 Da	Protezione dell'encefalo da sostanze potenzialmente pericolose

sioni neurologiche di origine traumatica ed ipossico-ischemica perinatale.

La Barriera Emato-Encefalica

Ogni neurone è perfuso da un suo vaso sanguigno; si stima che nel cervello umano ci siano circa 100 miliardi di capillari per un totale di 600 km di lunghezza. Questa fitta rete vascolare copre una superficie di circa 20 metri quadrati ed è quindi di gran lunga l'interfaccia più importante tra il sangue e il cervello in termini di scambi di gas e, metaboliti essenziali per sostenere le funzioni cerebrali (Nag et al., 2005).
La BEE costituisce una vera e propria barriera tra il circolo sanguigno e il sistema nervoso centrale che agisce come "filtro biologico selettivo", consentendo o impedendo alle sostanze (ioni, glucosio, proteine etc.) di passare dal sangue al parenchima cerebrale e dal sangue al liquido cerebro-spinale (CSF). Grazie a questa funzione regolatrice e selettiva, la BEE preserva la delicata omeostasi chimico-fisica dell'ambiente fluido cerebrale. La BEE svolge pertanto un ruolo protettivo nei confronti del CSF e del tessuto nervoso. Mantiene, infatti, stabile l'ambiente ionico e preserva il basso gradiente aminoacidico dei neurotrasmettitori eccitatori (acidi glutammico, acido aspartico e glicina) caratteristico del fluido extracellulare cerebrale. Ciò è essenziale per un'affidabile trasmissione sinaptica e un'efficiente attività di neuroregolazione. Inoltre, previene l'ingresso di sostanze tossiche per le cellule, quali metaboliti e neurotossine sia endogene che xenobiotiche, potenzialmente anche mortali. Così facendo, favorisce la longevità del SNC e impedisce una prematura morte e neurodegenerazione cellulare (Begley, 2004).
La BEE è formata dall'endotelio dei capillari cerebrali, dai processi perivascolari degli astrociti che circondano le cellule dell'endotelio e dai periciti, cellule connettivali contrattili che le circondano parzialmente. La caratteristica costituzione anatomica della BEE è responsabile delle sue peculiarità funzionali, quali la limitata permeabilità alla maggior parte delle sostanze e il limitato trasporto paracellulare e trans-cellulare. I capillari cerebrali sono anatomicamente diversi da quelli periferici sistemici in quanto le cellule che li compongono formano un endotelio continuo, non fenestrato, e con un ridotto numero di cellule pinocitiche. Sono, inoltre, presenti giunzioni strette – *tight junctions* – che impediscono la libera diffusione dei soluti dal comparto ematico (periferico o sistemico) a quello liquorale e cerebrale (intratecale), sia a livello dei capillari cerebrali che dell'epitelio corioideo (Abbott et al., 2010).
Gli astrociti e i periciti che si trovano attorno alle cellule endoteliali, essendo a loro volta separati dalla membrana basale mediante una matrice extracellulare di collagene, contribuiscono a garantire un'ulteriore compattezza a questa unità anatomo-funzionale (Abbot et al., 2010).
Così, per veicolare un farmaco al cervello occorre considerare le caratteristiche strutturali (Tab. I) e funzionali (Tab. II) della BEE e valutare le proprietà chimiche-fisiche (pKa, peso molecolare, lipofilia etc.) del farmaco. Bisogna poi considerare la sua capacità intrinseca a formare legami con le proteine plasmatiche che impediscono il passaggio a livello del SNC; il grado di ionizzazione (pH) – perché i farmaci ionizzati non penetrano nel SNC – e il coefficiente di ripartizione lipidi/acqua. Farmaci con un coefficiente di ripartizione elevato, ossia liposolubili e con un peso molecolare inferiore ai 400-500 Da, sono in grado di attraversare le membrane e riescono a penetrare nel SNC per diffusione passiva semplice; quelli a coefficiente di ripartizione basso riescono a penetrare nel SNC solo mediante trasporto mediato da *carrier*.

Trasporto attraverso la BEE

Ossigeno, anidride carbonica, glucosio, nucleosidi, vitamine e parte dei farmaci liposolubili riescono ad oltrepassare la BEE grazie a meccanismi di diffusione passiva (sostanze lipofile) o grazie a meccanismi di trasporto specifici (Fig. 1) (Abbott et al., 1996; Begley et al., 2008). I sistemi di trasporto endogeni possono essere presenti sul lato luminale o abluminale della BEE e possono essere classificati in tre categorie: 1) CMT (acronimo dall'inglese *Carrier-Mediated Transport*) che consiste in un trasporto mediato da specifiche proteine *carrier* di trasporto; 2) AET (acronimo dall'inglese *Active Efflux Transport*) che consiste in un meccanismo di trasporto attivo in grado di espellere una grande varietà di molecole dal comparto cerebrale al flusso sanguigno e 3) RMT (acronimo dall'inglese *Receptor Mediated Transport*) che consiste in un si-

Tabella II.
Caratteristiche funzionali della Barriera Emato-Encefalica.

Caratteristiche funzionali della BEE	
CARATTERISTICA	**PROPRIETÀ**
Spessore considerevole dell'endotelio dei capillari cerebrali (400-500 nm)	Rallenta la diffusione delle sostanze
Presenza di sistemi metabolici	Modificano i farmaci
Immaturità alla nascita	Nei bambini molti farmaci possono essere neurotossici

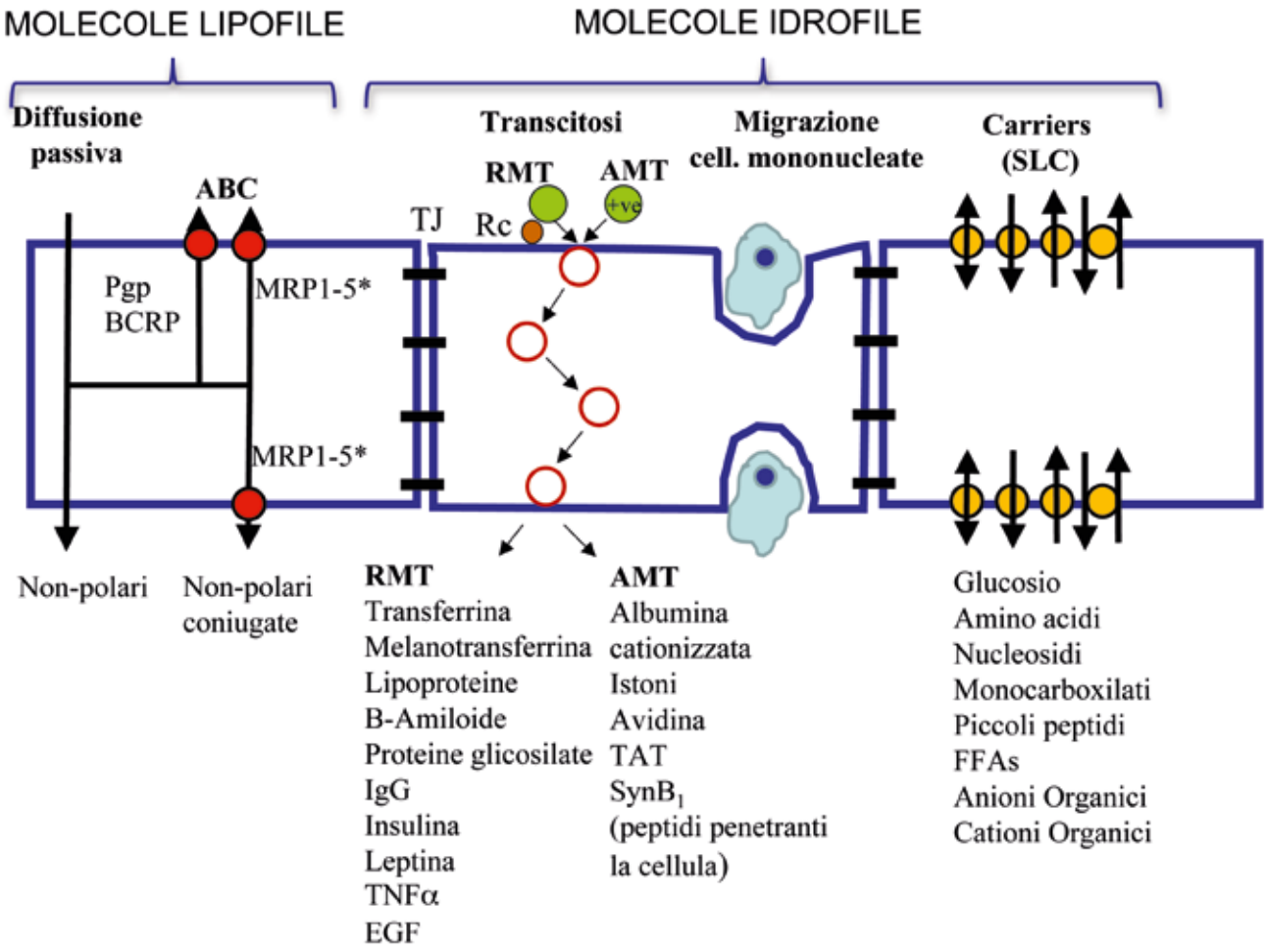


Figura 1.
Modalità di passaggio attraverso la Barriera Emato-Eencefalica.
DIFFUSIONE PASSIVA: i soluti con sufficiente solubilità lipidica possono diffondere passivamente attraverso le membrane cellulari delle cellule endoteliali ed entrare così nel cervello.
VETTORI ATTIVI DI EFFLUSSO (trasportatori ABC): possono catturare e pompare fuori della cellula una vasta gamma di soluti in grado di penetrare passivamente attraverso di essa.
TRANSCITOSI: mediata da recettori RMT o AMT. Nei processi di transcitosi RMT un ligando si lega ad un recettore della membrana cellulare che fa scattare un evento endocitico che trasporta le macromolecole attraverso l'endotelio. Nei processi AMT un soluto cationico contenente un numero di cariche positive similarmente induce direttamente transcitosi.
LEUCOCITI: attraversano la BEE delle cellule endoteliali mediante un processo di diapedesi che prevede una fase di interazione con le molecole di adesione cellulare superficiali, adesione e migrazione.
TRASPORTO MEDIATO DA CARRIER: consiste nel trasporto di molecole polari mediante vettori inertizzati nella membrana luminale e abluminale. Questi possono essere vettori bidirezionali che operano nella direzione del gradiente di concentrazione (1), unidirezionali dentro o fuori dalla cellula (2/3) o scambiatori / co-trasportatori per lo scambio o co-trasporto di altri soluti o ioni nello stessa direzione o in quella opposta.
Da Begley et al., 2008, Modificata.

stema di trasporto mediato da recettori in grado di internalizzare composti relativamente grandi (peptidi e proteine) attraverso un processo intracellulare. I sistemi CMT e AET sono responsabili per il trasporto di piccole molecole tra sangue e cervello, mentre i sistemi RMT permettono il trasporto attraverso la BEE di molecole di maggiori dimensioni (Tab. I). Tra questi giocano un ruolo importante i trasportatori transmembrana detti ABC *(*acronimo dall'inglese *ATP Binding Cassette*), così chiamati per la presenza di due domini citoplasmatici utili per legare l'ATP e permettere il trasporto contro gradiente in maniera unidirezionale (dal citoplasma allo spazio extracellulare). Essi svolgono prevalentemente un ruolo fisiologico di detossificazione dell'organismo e di protezione da sostanze xenobiotiche. Nell'ambito dei trasportatori ABC il primo ad essere stato identificato e studiato è la glicoproteina-P (P-gp o ABCB1), codificata dal gene MDR1, del quale esistono più di 50 polimorfismi a livello di singolo nucleotide, e responsabile perciò di una forte variabilità individuale nell'assorbimento e nella tolleranza ai farmaci (Li et al., 2006; Bartels, 2011). P-gp è una glicoproteina fosforilata di 170-kDa, presente sul lato luminale dell'endotelio capillare. Funzionalmente è una pompa di efflusso attivo (ATP dipendente) che impedisce l'accumulo di numerose molecole a livello del tessuto nervoso, inducendo farmaco-resistenza. Oltre ai trasportatori ABC, a livello della barriera troviamo diversi membri della famiglia OATP (acronimo dall'inglese *Organic Anion Transporting-Polypeptide*) e della famiglia OAT (acronimo dall'inglese *Organic Anion Transporter*). È stato evidenziato il loro importante ruolo nell'efflusso di far-

Tabella III.
Recettori per trasporto RMT sulla Barriera Emato-Encefalica.

RECETTORI	LIGANDI
Transferrina (TfR)	*Fe-Transferrina*
Melanotransferrina (MTfR)	*Melanotransferrina (p97)*
Lattoferrina (LfR)	*Lattoferrina*
Apolipoproteina E recettore 2 (ApoER2)	*Lipoproteine*
Recettore proteina LDL1 e 2	*Lipoproteine*
	β-Amiloide
	Lattoferrina
	α-2-Macroglobulina
	Melanotransferrina (p97)
	ApoE
Recettore prodotti finali glicazione avanzata (RAGE)	*Proteine Glicosilate*
	β-Amiloide
	S-100
	Amfotericina
Immunoglobulina G (Fcy-R)	*IgG*
Insulina	*Insulina*
Leptina	*Leptina*
Fattore di necrosi tumorale	*TNFα*
Fattore di crescita epidermico	*EGF*
Fattore di crescita EGF-simile legante l'eparina (HB-EGF)	*Tossina difterica*
	CRM197

Da Begley et al., 2008, modificata.

maci, ma, diversamente dai membri della famiglia ABC, gli OATP non idrolizzano ATP e di conseguenza non riescono a trasportare farmaci contro il gradiente di concentrazione (de Boer et al., 2003). La loro presenza permette lo scambio di ioni secondo gradiente ionico. Oltre alle possibilità di sfruttare o inibire questi e altri meccanismi di trasporto fisiologicamente presenti sulla BEE (Pardridge, 2003), si stanno studiando altri approcci che possano garantire una più efficace veicolazione dei farmaci al SNC. Gli approcci per raggiungere concentrazioni efficaci di farmaci nel SNC possono essere di tipo invasivo (rottura temporanea delle *tight junctions*, iniezione intracerebrale o utilizzo d'impianti intracerebrali quali cateteri, microchip o sistemi polimerici erodibili). Si tratta ancora di approcci di non semplice applicazione, costosi e potenzialmente pericolosi per i pazienti, poiché il *delivery* diretto del farmaco espone i pazienti al rischio di sviluppare serie infezioni cerebrali con conseguente significativa diminuzione della loro *compliance*. La ricerca è quindi principalmente indirizzata a sviluppare approcci non invasivi (di tipo chimico, di tipo biologico, o di tipo tecnologico) (Schermann, 2002; Tosi et al., 2006).

Malattie neurologiche rare come modelli per le malattie neurologiche meno rare

Tra le malattie neurodegenerative, esiste un gruppo di patologie neurologiche rare denominate malattie da accumulo lisosomiale (LSD), che rivestono un ruolo importante per lo sviluppo di nuove terapie capaci di oltrepassare la BEE e raggiungere il comparto cerebrale. Le LSD, infatti, sono un gruppo di patologie per le quali si stanno sperimentando nuovi approcci terapeutici quali la terapia enzimatica sostitutiva, le nanotecnologie, la terapia genica e l'impiego di cellule staminali, sia per modificare la storia naturale delle malattie, che per migliorare la qualità di vita dei pazienti. I risultati di tali sperimentazioni costituiscono un promettente punto di partenza per lo sviluppo del settore farmaceutico che mira a veicolare efficacemente farmaci neuroriparatori e neuroprotettivi direttamente al cervello, riuscendo così a modificare la storia naturale delle malattie neurodegenerative. Le LSD sono malattie metaboliche ereditarie rare conseguenti a mutazioni a carico di geni codificanti per dedlle idrolasi (enzimi necessari per il metabolismo delle sostanze endogene lisosomiali), delle traslocasi di membrana (enzimi coinvolti nel trasporto attraverso la membrana lisosomiale) o delle proteine accessorie che regolano le trasformazioni post-traduzionali degli enzimi e il loro traffico all'interno e all'esterno del lisosoma (Begley et al., 2008). A seguito di queste alterazioni, i lisosomi perdono la normale funzionalità e si verifica un accumulo cellulare dei prodotti destinati alla demolizione enzimatica. Le malattie possono essere classificate e raggruppate in base al materiale specifico accumulato (es. mucopolisaccaridi, oligosaccaridi, sfingolipidi, glicogeno, etc) o alla genetica molecolare del difetto enzimatico (Platt et al., 2004). Essendo ben noti gli aspetti relativi alla genetica molecolare e alla biochimica, le LSD rappresentano degli ottimi modelli per lo studio e la comprensione dei processi che controllano la possibilità di veicolare il farmaco direttamente al cervello in una concentrazione e per un tempo sufficienti a svolgere un'efficace azione farmacologica (Desnick et al., 2002). Ciò è particolarmente vero anche perché in circa il 60% dei pazienti affetti da LSD si verifica una grave compromissione del SNC. È quindi evidente quanto l'utilizzo di questi modelli di patologia sia importante per

la comprensione dei meccanismi biologici e fisiopatologici che stanno alla base del corso naturale delle malattie neurodegenerative, così da aprire nuovi orizzonti per lo sviluppo terapeutico in ambito neurologico. Infatti i risultati delle strategie terapeutiche sviluppate per questo gruppo di malattie hanno rilevanza anche per malattie neurologiche molto più comuni, quali Alzheimer, Parkinson, tumori cerebrali e Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) con le quali le LSD condividono alcune caratteristiche patologiche.

BEE e terapia di sostituzione enzimatica (ERT)

La terapia di sostituzione enzimatica o ERT (dall'inglese *Enzyme Replacement Therapy*) è un approccio terapeutico sperimentale molto promettente per le malattie neurologiche, in quanto potenzialmente utile per controllare, oltre ai sintomi somatici a livello sistemico, anche quelli neurologici a livello del comparto cerebrale. La ERT consiste nella somministrazione periodica del farmaco (nel caso specifico la forma funzionante dell'enzima deficitario) nel tentativo di ridurre o prevenire l'accumulo del substrato, responsabile del quadro clinico delle LSD. Questa tecnica è già entrata nella pratica clinica (Brady, 2006) per il trattamento della malattia di Gaucher, la malattia di Fabry, le mucopolisaccaridosi I, II e VI, la malattia di Pompe. Sono in fase di sperimentazione le ERT per la Mucopolisaccaridosi IIIA, IV, VII, la Leucodistrofia metacromatica, la Mannosidosi e la Sindrome da Deficit di Lipasi Acida. Grazie ai progressi nel campo della biologia molecolare e alla possibilità di clonare il gene codificante per le proteine difettose, è oggi possibile sintetizzare grandi quantità terapeutiche di enzima ricombinante senza dover più ricorrere all'impiego di enzima purificato di derivazione umana. Non solo, è anche possibile modificare i gruppi glicosilati presenti su queste proteine, modificandone la struttura molecolare, così da esporre il gruppo marcatore mannosio-6-fosfato (M6P) nella parte terminale. Questo gruppo è importante perché è riconosciuto da recettori transmembrana che, attraverso il *pathway* del M6P, fanno sì che l'enzima esogeno venga internalizzato dalle cellule somatiche e raggiunga i lisosomi, dove l'ambiente particolarmente acido gli permetterà di svolgere la sua funzione.
Purtroppo, ad oggi, le forme di enzima ricombinate disponibili non sono in grado di attraversare la BEE ed entrare nel SNC in quantità significativa. La causa principale sembra essere la mancata espressione del recettore M6P a livello della membrana cellulare luminale della BEE (Lachmann, 2011). L'assenza, a livello della BEE, di un sistema di trasporto per le idrolasi acide e l'elevato peso molecolare di questi enzimi impediscono la possibilità di oltrepassare la BEE mediante i meccanismi di diffusione paracellulare o transcellulare. Il trasferimento diretto nel CSF dell'enzima ricombinante riduce efficacemente gli accumuli di metaboliti non degradati nel parenchima cerebrale (Valayannopoulos et al., 2011). Esperimenti in modelli animali di mucopolisaccaridosi di tipo I, II e IIIA hanno dimostrato che la ERT mediante iniezione intratecale è in grado di distribuire l'enzima ricombinante in tutto il sistema nervoso centrale, di penetrare il tessuto cerebrale e di promuovere la *clearance* del materiale accumulato all'interno dei lisosomi (Dickson, 2009). Analogamente profondi miglioramenti a livello istopatologico o funzionale sono stati riscontrati in modelli animali di leucodistrofia metacromatica (Stroobants et al., 2011). La sfida è quella di traslare su paziente il successo finora ottenuto su grandi e piccoli animali. Conseguentemente, sono stati proposti studi clinici atti a valutare sicurezza ed efficacia dell'ERT intratecale e attualmente sono oggetto di *trials* clinici i protocolli per l'iniezione intratecale di enzima per le mucopolisaccaridosi e altre malattie da accumulo lisosomiale (Dickson et al., 2011). Al momento, sono solo disponibili risultati da somministrazioni su un campione molto ridotto di pazienti affetti da MPSI e MPSVI (Dickson et al., 2009; 2011; Giugliani et al., 2011). In questi studi viene somministrato intratecalmente l'enzima normalmente utilizzato per la ERT periferica. Nel caso delle MPSI e MPS VI l'utilizzo dell'enzima per la ERT è stato ben tollerato e non ha avuto effetti indesiderati. Non sembra che però questo sia estendibile a tutti gli enzimi disponibili sul mercato per la ERT delle MPS. Ad esempio per la MPSII, sembra che la preparazione utilizzata per la ERT non sia utilizzabile per somministrazione intratecale, quindi si è dovuto studiare una nuova formulazione che al momento è in fase di sperimentazione in America. Bisogna però dire che la terapia enzimatica intratecale, pur rappresentando al momento attuale l'unico promettente approccio per la terapia degli effetti neurologici delle LSD, dovrà essere modificata nei modi della sua somministrazione. È impensabile proporre la somministrazione a vita l'enzima attraverso un catetere intratecale; il catetere infatti rappresenta un'apertura artificiale delle BEE, quindi una possibile fonte di infezioni. Inoltre, l'agitazione, l'aggressività e l'ipereccitabilità dei bambini affetti da MPS compromessi neurologicamente ha già richiesto modifiche ai cateteri attualmente utilizzati nei *trials* clinici. Per questi motivi, sono al momento in fase di sperimentazione preclinica sistemi di somministrazione di enzimi modificati o assemblati in grado di attraversare la BEE.
Questi nuovi approcci terapeutici tengono conto dei recettori espressi sulla membrana luminale della BEE, che potrebbero essere in grado di avviare un processo di transcitosi mediata da recettore (RMT). L'enzima viene infatti opportunamente modificato inserendo nella proteina il ligando per uno dei recettori della transcitosi, quali ad esempio i recettori Apo per il trasporto dell'apolipoproteina, il recettore RAGE (*Receptor for Advanced Glycation End products*) e il recettore *Heparin binding EGF like growth factor*. Anche l'utilizzo di vettori, quali gli anticorpi monoclonali peptidomimetici, capaci di legarsi agli epitopi presenti sul lato luminale della BEE, possono funzionare come "cavalli di Troia" per veicolare i farmaci attraverso la BEE (Pardridge et al., 2012). In questo modo il sistema vettore è in grado di trasferire nelle cellule l'enzima terapeutico che altrimenti non avrebbe la capacità di oltrepassare la BEE ed arrivare al cervello, dove esplica poi la sua azione correttiva. Un esempio di vettori peptidomimetici sono il recettore della transferrina, il *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP), il *nerve growth factor* (NGF), il *glial derived neurotrophic factor* (GNDF) e il *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), la galattosidasi (Zhang et al., 2005; Pardridge, 2011). Per poter esplicare al meglio la loro funzione i *carriers* devono essere in grado di degradarsi lentamente, essere sensibili a variazioni di pH o di temperatura, essere in grado di permanere in circolo abbastanza a lungo da permettere il mantenimento della concentrazione terapeutica del farmaco, accumularsi nel sito di azione attraverso il direzionamento attivo, ottenuto mediante la coniugazione con ligandi specifici dell'area interessata. La possibilità poi di cationizzare gli enzimi lisosomiali o di aggiungere alla loro struttura un peptide cationico potrebbe ulteriormente favorirne il trasporto attraverso la barriera. Liposomi e nanoparticelle rappresentano ulteriori importanti approcci per veicolare l'enzima o il farmaco al SNC (Shermann, 2002).

Riduzione del substrato, chaperoni farmacologici e BEE

Poiché spesso un difetto a carico degli enzimi lisosomiali deputati allo smaltimento delle sostanze di rifiuto comporta l'accumulo dei materiali che non vengono degradati, con grave danno cellulare e ai tessuti, la ricerca ha messo a punto due diverse strategie terapeutiche per con-

trastare il fenomeno. Da una parte la riduzione del substrato (in inglese *Substrate reduction therapy*, SRT), il cui scopo è quello di ridurre al minimo la quantità prodotta e accumulata di materiale di scarto, o substrato, all'interno delle cellule, e dall'altra le terapie chaperoniche, capaci di compiere un'importante azione ausiliaria favorendo il *folding* corretto delle proteine enzimatiche. La SRT e le terapie chaperoniche in genere utilizzano piccole molecole, che stereochimicamente ricordano i substrati naturali delle idrolasi lisosomiali. In particolare con la riduzione del substrato (terapia basata sulla deprivazione del substrato) le piccole molecole inibiscono l'enzima responsabile della biosintesi dei prodotti accumulati all'interno della cellula. Gli chaperoni invece (dal francese *chaperon*, accompagnatore) si legano al sito attivo dell'enzima nascente difettoso e ne inducono il corretto ripiegamento conformazionale stabilizzandolo, impedendone la degradazione e garantendone il corretto traffico intracellulare e la consegna al comparto lisosomiale (Lieberman et al., 2007; Valenzano et al., 2011). Si parla in questo caso anche di *Enzyme Enhancement Therapy* (EET) perché la terapia permette di recuperare le molecole di enzima instabili o quelle che, avendo subito un *folding* scorretto, non riescono ad essere retro traslocate per essere degradate nel citosol e restano intrappolate nel reticolo endoplasmatico (Desnick, 2004). Diverse terapie attuali di riduzione del substrato devono la loro efficacia alla proprietà dell'imino zucchero 1-deoxynojirimycin (Butters et al., 2003), del D-threo-1-phenol-2-decanoylamino-3-morpholino-propranolol (PDMP) (Abe et al., 2001) o ad un analogo della ceramide nel caso di GENZ 112638. La struttura molecolare dell'inibitore è accuratamente formulata per aumentare la lipofilia e rendere la molecola permeabile alla BEE. Tra le strutture meglio caratterizzate ricordiamo l'N-butyldeoxynojirimycin (NB-DNJ / miglustat) che ha una catena acilica laterale con 4 atomi di carbonio, e l'N-butyl1deoxygalactonojirimycin (NB-DGJ), molecola strettamente correlata alla precedente, ma provvista di una catena acilica di 4 atomi di carbonio, che le conferisce le proprietà determinanti per la sua permeabilità passiva attraverso la BEE. Entrambi i composti sono facilmente solubili in acqua e sono in grado di attraversare la BEE in quantitativi terapeutici essenziali per ottenere la riduzione del substrato a livello del comparto cerebrale e ridurre così il quadro neuropatologico associato (Benito et al., 2011). Ulteriori studi hanno dimostrato che NB-DNJ non solo è in grado di attraversare la membrana, ma ha anche emivita più lunga nel tessuto cerebrale rispetto al plasma (Trieber et al., 2007).

Recentemente, è stato proposto l'utilizzo di SRT o chaperoni farmacologici abbinati a ERT per la malattia di Fabry e la malattia di Pompe. I risultati degli studi preclinici attestano la maggiore efficacia terapeutica nell'utilizzo sinergico di queste opzioni terapeutiche e gettano le basi per una loro più ampia applicazione in quanto la loro combinazione terapeutica è in grado di potenziare gli effetti delle singole terapie (Parenti, 2009; Parenti et al., 2011; Porto et al., 2012).

Tali tipi di approccio sono sicuramente di interesse per almeno tre motivi: 1) intervengono su fasi fondamentali del processo di accumulo prevenendo o rallentando la formazione delle sostanze non degradate, sfruttando l'attività enzimatica residua che molto spesso i pazienti affetti da LSD comunque hanno, seppur non sufficiente; 2) favoriscono il "processo di maturazione proteica" permettendo ed assicurando il raggiungimento e mantenimento del corretto stato conformazionale anche a quelle molecole che potrebbero essere attive, ma vengono "intrappolate" in strutture intermedie importanti per la maturazione proteica (es. Sistema Reticolo Endoplasmatico, Apparato del Golgi); 3) potrebbero essere somministrati per via orale; già ora il miglustat viene somministrato oralmente in pazienti affetti da Malattia di Gaucher stabilizzata e ha indicazione terapeutica per la Sindrome di Niemann-Pick C.

Terapia genica

La terapia genica è una tecnica che consiste nel trasferire DNA ricombinante con funzione terapeutica direttamente nelle cellule di organi specifici allo scopo di correggerne il difetto genetico. Nell'ambito delle malattie ereditarie del metabolismo la terapia genica potrebbe rappresentare l'approccio ideale per fornire l'enzima di sostituzione (e/o eventualmente altre molecole curative) attraverso la BEE, al SNC (Byrne et al., 2012; Tomanin et al., 2012).

Nell'ultimo decennio sono stati condotti diversi studi, sia *in vitro* che su modelli animali, per valutare l'efficacia della terapia genica (Sands et al., 2006; Sands et al., 2008; Seregin et al., 2011). Due le tipologie di applicazioni possibili: *ex vivo* in cui le cellule bersaglio vengono prelevate, trattate mediante tecnica di ingegneria genetica molecolare e reinfuse nel paziente e *in vivo*, in cui il gene viene trasferito direttamente nell'organismo tramite opportuni vettori plasmidici o virali non patogeni (retrovirus, adenovirus, virus adenoassociati). Delle due tipologie di terapia genica, nell'ambito delle patologie neurologiche, quella *in vivo* è la più diffusa. In particolare la terapia genica intracerebrale, nonostante non abbia ancora completamente espresso le sue potenzialità, rappresenta un approccio promettente per il trattamento di una percentuale significativa di LSD con interessamento neurologico, perché può diventare una fonte permanente della forma funzionale dell'enzima difettoso direttamente sul lato parenchimale della BEE. Infatti, grazie al fenomeno della *cross-correction*, gli enzimi di nuova sintesi parzialmente secreti possono essere assorbiti per endocitosi dalle cellule adiacenti e distanti. Questo percorso consente alla terapia genica di essere efficace anche mediante l'impiego di solo poche cellule geneticamente modificate che esprimono e secernono livelli sovrafisiologici dell'enzima carente. In particolare, va sottolineato che nelle LSD un'attività enzimatica pari anche solo al 5-10% del livello normale è sufficiente ad ottenere un effetto nelle cellule difettose (Sands et al., 2006; Calias et al., 2012). Nonostante questi incoraggianti dati e nonostante le LSD rappresentino degli ottimi candidati al trattamento con terapia genica, esistono ancora dei limiti che devono essere superati per garantire il successo di questi nuovi approcci terapeutici. Tra questi si rende necessaria una maggiore comprensione della biologia e fisiopatologia delle LSD e della eventuale tossicità e risposta immunitaria legate al trasferimento genico (Seregin et al., 2011). Attualmente gli studi sono pertanto indirizzati, da un lato a implementare i sistemi di veicolazione mediante lo sviluppo di sistemi di vettori virali con tropismo specifico, espressione regolata del transgene regolata, bassa immunogenicità e basso rischio genotossico, dall'altro a potenziare le tecniche per l'isolamento e la manipolazione dei tipi cellulari da trapiantare (Gritti, 2011; Byrne et al., 2012). Interessanti saranno i risultati che verranno generati dai *trials* in corso per la MPSIIIA e B appena iniziati e che prevedono l'iniezione intratecale, in 8 regioni distinte cerebrali, di un virus adenoassociato modificato. (Heard JM., comunicazione personale). Inoltre, è in fase di arruolamento anche un *trial* clinico per la Leucodistrofia Metacromatica con vettori lentivirali trasducenti cellule staminali ematopoietiche autologhe. (per informazioni visitare il sito www.clinicaltrials.gov)

Trapianto di midollo osseo e trasmigrazione di monociti attraverso la BEE

Leucociti mononucleati, monociti e macrofagi attraversano continuamente la BEE dal sangue al cervello, stazionando nel SNC per periodi di tempo prolungati. Le cellule microgliali cerebrali sono

derivati da tali cellule. La microglia è costituita da cellule immunocompetenti che, se attivate a seguito di eventi traumatici del SNC, processi infiammatori o varie altre patologie, contribuiscono a modificare le risposte infiammatorie secernendo chemochine e citochine che dirigono la risposta immunitaria. Al contrario di quanto finora creduto, anche in condizioni non patologiche, le cellule mononucleate entrano ed escono dal sistema nervoso centrale mediante un processo di trasmigrazione cellulare (diapedesi) (Woulburg et al., 2005). Questa trasmigrazione sembra avvenire attraverso protrusioni delle cellule endoteliali e non attraverso le giunzioni strette. Una volta avviato lo stato infiammatorio, le citochine e chemochine prodotte rendono permeabili le giunzioni strette della BEE così che i leucociti mononucleari possano ulteriormente raggiungere il SNC, sia mediante processo di trasmigrazione, sia mediante percorso paracellulare. Il trapianto di midollo osseo è perciò impiegato per il trattamento di alcune malattie da accumulo lisosomiale (Beck, 2010).
La strategia è quella di fornire ai malati una fonte costante e consistente dell'enzima carente utilizzando le cellule staminali del midollo osseo di donatori sani. Le cellule del donatore, dopo aver colonizzato il midollo osseo del ricevente, si differenziano nelle varie linee ematopoietiche e saranno poi i monociti circolanti a transmigrare attraverso la BEE e a secernere e rilasciare l'enzima funzionale nel comparto cerebrale (Orchard et al., 2007).
La diagnosi precoce è fondamentale per la probabilità di successo. La plasticità e le proprietà rigenerative del cervello sono infatti massime nei primi anni di vita. Anche la capacità dei leucociti mononucleari di oltrepassare la BEE è più alta nei soggetti giovani, il cui sistema immunitario attivato sta diventando pienamente competente (Begley et al., 2008). Attualmente, però, l'unica patologia per la quale il trapianto di cellule staminali ematopoietiche rappresenta la terapia di elezione in fasi molto precoci della malattia (età <1-2 anni) è la MPSI, tutte le altre LSD non sembrano beneficiare di questo approccio (Muenzer et al., 2009; de Ru et al., 2011).

Cellule Staminali neuronali e BEE

Un altro promettente approccio per la veicolazione del farmaco nel comparto cerebrale, oltrepassando la BEE, è rappresentato dalle cellule staminali cerebrali, identificate ed isolate per la prima volta nel 1999. Studi su animali hanno infatti dimostrato che le cellule neuronali staminali riescono ad accedere in quelle aree del SNC danneggiate dalle patologie neurodegenerative e hanno azione terapeutica, in particolare nei casi in cui la patologia è nelle prime fasi di sviluppo. È ora in fase di studio la possibile applicazione clinica ad uso terapeutico delle cellule staminali cerebrali umane, isolate dal SNC di feti abortiti spontaneamente (Daniela et al., 2007). Queste cellule, una volta oltrepassata la barriera, hanno la capacità esclusiva di poter correggere i danni neurologici derivanti da deficit enzimatici e dai conseguenti accumuli di substrato tipici di molte patologie neurodegenerative che colpiscono l'uomo, quale ad esempio la leucodistrofia metacromatica. Le cellule staminali cerebrali costituiscono pertanto una nuova e promettente strada per lo sviluppo di terapie neuroriparatrici e neuroprotettive e gli studi di sperimentazione clinica che si stanno conducendo hanno una notevole rilevanza sociale. Se confermati, i risultati attesi potranno offrire nuove prospettive terapeutiche a tutti i pazienti affetti da malattie neurodegenerative, quali rare malattie genetiche infantili a base metabolica e patologie più diffuse, quali il morbo di Parkinson, Alzheimer, i tumori cerebrali (De Filippis, 2011).

Nanotecnologie e BEE

Oggi le conoscenze nell'ambito delle nanotecnologie farmaceutiche abbinate alle competenze in ambito biomedico rappresentano un'importante promessa per la distribuzione dei farmaci attraverso la BEE (Kreuter, 2012).
La nanomedicina che prevede l'impiego di nanoparticelle o nanostrutture è un settore in rapida evoluzione e grandi sono le aspettative che ne derivano, data la capacità delle nanoparticelle multifunzionali di attraversare la BEE. Forse il compito più difficile sarà quello di progettare e sviluppare nanoparticelle in grado di rivolgersi specificamente ad un sottoinsieme *target* di neuroni malati senza influenzare le altre popolazioni neuronali. Alla base di questo approccio vi è la progettazione e la sperimentazione di micro/nano particelle, micro/nano capsule, lipoproteine, liposomi e micelle per il trasporto e il rilascio del farmaco all'interno del sistema nervoso centrale. In pratica sono state definite diverse tipologie di strutture vescicolari o matriciali, in cui il farmaco è localizzato nella cavità delimitata dalla membrana polimerica o è fisicamente e uniformemente disperso nella una matrice polimerica. Oltre a questi sistemi tradizionali si stanno sperimentando anche altri metodi più innovativi, quali l'impiego di dendrimeri, nanogel, nanoemulsioni e nanosospensioni (Begley et al., 2008; Wong et al., 2012; Wagner et al., 2012). Tutti questi materiali sono attentamente formulati in modo da essere biodegradabili, biocompatibili, non tossici e non immunogenici. Essi permettono un rilascio del farmaco contenuto nel loro interno secondo cinetiche predeterminate. Le nanoparticelle polimeriche, le cui dimensioni generalmente variano tra i 100-400 nm, costituiscono uno degli approcci più promettenti, in quanto la loro struttura polimerica le rende più stabili nei fluidi biologici, garantendo una protezione del farmaco dalla degradazione dell'ambiente biologico rispetto al doppio strato fosfolipidico delle vescicole o dei liposomi. Esse sono generalmente formate da materiali biocompatibili e biodegradabili, quali il cianoacrilato di butile (PBCA), l'albumina sierica umana (HSA), e l'acido lattico-co-glicolico (PLGA). Grazie alle loro piccole dimensioni riescono a "veicolare" i farmaci attraverso la BEE mediante endocitosi da parte delle cellule endoteliali che rivestono i capillari sanguigni del cervello e probabilmente anche mediante transcitosi delle nanoparticelle stesse. Date le promettenti premesse, si è cercato di sviluppare nuove tipologie di nanoparticelle ottenute da polimeri modificati con opportuni ligandi (peptidici) bioriconoscibili, che ne migliorano la biocompatibilità e ne aumentano la selettività. Questa soluzione è in grado di assicurare un'elevata specificità in termini di direzionamento verso la BEE e un effettivo passaggio attraverso di essa per un'efficace veicolazione di farmaci al SNC, utile nella cura di patologie cerebrali neurodegenerative, tumori, ischemie e infezioni cerebrali di difficile trattamento (Costantino et al., 2005). Non solo, ma comporta anche una vantaggiosa riduzione della dose terapeutica, con conseguente diminuzione dei danni collaterali dei farmaci. L'aggiunta di questi ligandi peptidici promuove interazioni dirette con i sistemi di trasporto verso il sistema nervoso centrale (Grabrucker et al., 2011; Tosi et al., 2011).
Questo approccio probabilmente rappresenta il futuro per le LSD e non solo.
La possibilità di assemblare molecole ad alto e basso peso molecolare, siRNA, etc. in molecole che vengono veicolate attraverso la BEE, senza alterarla, sicuramente avrà uno sviluppo applicativo anche per malattie molto più frequenti, quali Morbo di Parkinson, Alzheimer etc. Attualmente, studi preclinici non hanno dimostrato particolari effetti collaterali conseguenti alla somministrazione endovenosa o localizzata ripetuta, inoltre l'utlizzo di peptidi leganti recettori presenti su diversi organi consentirà la correzione di altri distretti, oltre che del comparto neurologico.

Poiché le nanoparticelle sono ormai proposte in campo oncologico (Jabir et al., 2012), con risultati importanti nel controllo di alcune forme di tumore, si rendono necessari ulteriori studi per verificare l'assenza di possibili effetti collaterali possibili in seguito ad una loro somministrazione cronica, dato che le sostanze utilizzate nella produzione potrebbero indurre reazioni immunologiche (Syed et al., 2012).

Conclusioni

Lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche per migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da patologie che interessano il SNC, deve tenere conto della presenza della BEE. La BEE costituisce un'interfaccia compatta, dinamica e reattiva, e il passaggio di ioni, farmaci, metaboliti, proteine e cellule attraverso di essa è altamente selettivo e finemente controllato. La chiave per oltrepassare la barriera e veicolare il farmaco al comparto cerebrale risiede nella comprensione di questi processi e della struttura funzionale della BEE. I diversi approcci ad oggi sviluppati e sperimentati grazie agli studi su modelli patologici di malattia, quali le LSD, mostrano incoraggianti risultati di *drug delivery*, attraverso la BEE, mediante diversi sistemi. Nonostante la messa a punto di questi richieda ulteriori conferme, oggi si può comunque affermare che la BEE non è più in assoluto un limite invalicabile. Gli studi pilota attestano che la ERT, la terapia di riduzione del substrato, l'impiego di chaperoni farmacologici, la terapia genica, il trapianto di midollo osseo, l'utilizzo delle cellule staminali e l'applicazione delle nanotecnologie costituiscono importanti strategie terapeutiche potenzialmente in grado di veicolare il farmaco al cervello (Fig. 2). I limiti attuali nell'applicazione clinica di queste opzioni terapeutiche risiedono nei rischi, costi e problematicità delle somministrazioni, che pertanto non possono essere ripetute frequentemente. Tuttavia, alcune di queste strategie sono potenzialmente in grado di allargare gli orizzonti terapeutici di tutti quei pazienti affetti da patologie di difficile gestione, quali le malattie neurodegenerative, che rappresentano uno dei maggiori problemi di salute pubblica.

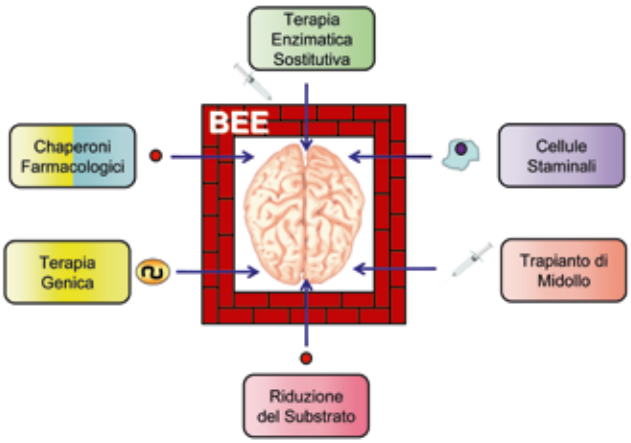


Figura 2.
Opzioni terapeutiche per il superamento della Barriera Emato-Encefalica.

Box di orientamento

Cosa si sapeva prima:
Fino a poco tempo fa era noto che la presenza della Barriera Emato-Encefalica (BEE) costituiva un grosso ostacolo per l'uso di terapie potenzialmente neuroriparatrici e neuroprotettive, che non erano, quindi, in grado di svolgere la loro azione farmacologica direttamente a livello del sistema nervoso centrale.

Cosa sappiamo adesso:
Nuove tecnologie, quali modificazioni di enzimi ricombinanti usati per la terapia enzimatica sostitutiva, nanotecnologie, terapia genica ed impiego di cellule staminali forniscono il razionale per sviluppare trattamenti potenzialmente in grado di superare la BEE e correggere la patologia a carico del sistema nervoso centrale.

Quali ricadute sulla pratica clinica:
La comprensione dei meccanismi regolatori della BEE risulterà importante per lo sviluppo di terapie dedicate ad un vasto gruppo di patologie pediatriche coinvolgenti il sistema nervoso centrale, quali malattie neurodegenerative su base metabolica, tra cui, ad esempio, le malattie da accumulo lisosomiale con interessamento neurologico, malattie immunologiche, forme di epilessia farmaco-resistenti e compromissioni neurologiche di origine traumatica ed ipossico-ischemica perinatale.

Bibliografia

Abbott NJ, Romero IA. *Transporting therapeutics across the blood-brain barrier.* Mol Med Today 1996;2:106-13.

Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, et al. *Structure and function of the blood-brain barrier.* Neurobiol Dis 2010;37:13-25.

Abe A, Wild SR, Lee WL, et al. *Agents for the treatment of glycosphingolipid storage disorders.* Curr Drug Metab 2001;2:331-8.

Bartels AL. *Blood-brain barrier P-glycoprotein function in neurodegenerative disease.* Curr Pharm Des 2011;17:2771-7.

Beck M. *Emerging drugs for lysosomal storage diseases.* Expert Opin Emerg Drugs 2010;15:495-507.

Begley DJ. *Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities.* Pharmacol Ther 2004;104:29-45.

Begley DJ, Pontikis CC, Scarpa M. *Lysosomal storage diseases and the blood-brain barrier.* Curr Pharm Des 2008;14:1566-80.

Benito JM, García Fernández JM, Ortiz Mellet C. *Pharmacological chaperone therapy for Gaucher disease: a patent review.* Expert Opin Ther Pat 2011;21:885-903.

Brady RO. *Emerging strategies for the treatment of hereditary metabolic storage disorders.* Rejuvenation Res 2006;9:237-44.

Butters TD, Dwek RA, Platt FM. *New therapeutics for the treatment of glycosphingolipid lysosomal storage diseases.* Adv Exp Med Biol 2003;535:219-26.

Byrne B, Falk DJ, Mah C. *Gene Therapy Approaches for Lysosomal Storage Disease: Next Generation Treatment.* Hum Gene Ther 2012;14.

Calias P, Papisov M, Pan J, et al. *CNS penetration of intrathecal-lumbar idursulfase in the monkey, dog and mouse: implications for neurological outcomes of lysosomal storage disorder.* PLoS One 2012;7:e30341.

Costantino L, Gandolfi F, Tosi G, et al. *Peptide-derivatized biodegradable nanoparticles able to cross the blood-brain barrier.* J Control Release 2005;108:84-96.

Daniela F, Vescovi AL, Bottai D. *The stem cells as a potential treatment for neurodegeneration.* Methods Mol Biol 2007;399:199-213.

De Boer AG, van der Sandt IC, Gaillard PJ. *The role of drug transporters at the blood-brain barrier*. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2003;43:629-56.

De Filippis L. *Neural stem cell-mediated therapy for rare brain diseases: perspectives in the near future for LSDs and MNDs*. Histol Histopathol 2011;26:1093-109.

De Ru MH, Boelens JJ, Das AM, et al. *Enzyme replacement therapy and/or hematopoietic stem cell transplantation at diagnosis in patients with mucopolysaccharidosis type I: results of a European consensus procedure.* Orphanet J Rare Dis 2011;10;6:55.

Desnick RJ, Schuchman EH. *Enzyme replacement and enhancement therapies: lessons from lysosomal disorders*. Nat Rev Genet 2002;3:954-66. Erratum in: Nat Rev Genet 2003;4:157.

Desnick RJ. *Enzyme replacement therapy for Fabry disease: lessons from two alpha-galactosidase A orphan products and one FDA approval*. Expert Opin Biol Ther 2004;4:1167-76.

Dickson PI. *Novel treatments and future perspectives: outcomes of intrathecal drug delivery*. Int J Clin Pharmacol Ther 2009;47:S124-7.

Dickson PI, Chen AH. *Intrathecal enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: translating success in animal models to patients*. Curr Pharm Biotechnol 2011;12:946-55.

Giuliani R, Carvalho CG, Herber S et al. *Recent Advances in Treatment Approches of Mucopolysaccharidosis VI*. Curr Pharm Biotechnol 2011;12:956-62.

Grabrucker AM, Garner CC, Boeckers TM, et al. *Development of novel Zn2+ loaded nanoparticles designed for cell-type targeted drug release in CNS neurons: in vitro evidences*. PLoS One 2011;23;6:e17851.

Gritti A. *Gene therapy for lysosomal storage disorders*. Expert Opin Biol Ther 2011;11:1153-67.

Kreuter J. *Mechanism of polymeric nanoparticle-based drug transport across the blood-brain barrier (BBB)*. J Microencapsul 2012;7.

Jabir NR, Tabrez S, Ashraf GM, et al. *Nanotechnology-based approaches in anticancer research*. Int J Nanomedicine 2012;7:4391-408.

Lachmann RH. *Enzyme replacement therapy for lysosomal storage diseases*. Curr Opin Pediatr 2011;23:588-93.

Li YH, Wang YH, Li Y, et al. *MDR1 gene polymorphisms and clinical relevance*. Yi Chuan Xue Bao 2006;33:93-104.

Lieberman RL, Wustman BA, Huertas P, et al. *Structure of acid β-glucosidase with pharmacological chaperone provides insight into Gaucher disease*. Nature Chem Bol 2007;3:101:7.

Muenzer J, Wraith JE, Clarke LA. *International Consensus Panel on Management and Treatment ofMucopolysaccharidosis I. Mucopolysaccharidosis I: management and treatment guidelines*. Pediatrics 2009;123:19-29.

Nag S, Begley DJ. *Blood-brain barrier, exchange of metabolites and gases*. In: *Pathology and Genetics. Cerebrovascular diseases*. Ed. Kalimo H. ISN Neuropath Press. Basel 2005:22-9.

Orchard PJ, Blazar BR, Wagner J, et al. *Hematopoietic cell therapy for metabolic disease*. J Pediatrics 2007;151:340-6.

Pardridge WM. *Brain drug targeting: the future of brain drug development*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2001.

Pardridge WM. *Blood-brain barrier drug targeting: the future of brain drug development*. Mol Interv 2003;3:90-105, 51.

Pardridge WM. *Drug transport in brain via the cerebrospinal fluid*. Fluids Barriers CNS 2011;8:7.

Pardridge WM, Boado RJ. *Reengineering biopharmaceuticals for targeted delivery across the blood-brain barrier*. Methods Enzymol 2012;503:269-92.

Parenti G. *Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics*. EMBO Mol Med 2009;1:268-79.

Parenti G, Andria G. *Pompe disease: from new views on pathophysiology to innovative therapeutic strategies*. Curr Pharm Biotechnol 2011;12:902-15.

Platt FM, Walkley SU. *Lysosomal Disorders of the Brain*. Oxford: Oxford University Press, 2004.

Porto C, Pisani A, Rosa M, et al. *Synergy between the pharmacological chaperone 1-deoxygalactonojirimycin and the human recombinant alpha-galactosidase A in cultured fibroblasts from patients with Fabry disease*. J Ini Metab Dis 2012;35:513-20.

Sands SM, Davidson BL. *Gene therapy for lysosomal storage diseases*. Mol Ther 2006;13839-49.

Sands MS, Haskins ME. *CNS-directed gene therapy for lysosomal storage diseases*. Acta Paediatr Suppl. 2008;97:22-7.

Schermann, JM. *Drug delivery to brain via the blood-brain barrier*. Vascular Pharmacology 2002;38:349-54.

Seregin SS, Amalfitano A. *Gene therapy for lysosomal storage diseases: progress, challenges and future prospects*. Curr Pharm Des 2011;17:2558-74.

Stroobants S, Gerlach D, Matthes F, et al. *Intracerebroventricular enzyme infusion corrects central nervous system pathology and dysfunction in a mouse model of metachromatic leukodystrophy*. Hum Mol Genet 2011;20:2760-9.

Syed S, Zubair A, Frieri M. *Immune Response to Nanomaterials: Implications for Medicine and Literature Review*. Curr Allergy Asthma Rep 2012;2.

Tomanin R, Zanetti A, Zaccariotto, et al. *Gene therapy approaches for lysosomal storage disorders, a good model for the treatment of mendelian diseases*. Acta Paediatr 2012;101:692-701.

Tosi G, Costantino L, Gandolfi F, et al. *Nanoparticelle per il direzionamento cerebrale di farmaci NCF*. Notiziario Chimico e Farmaceutico 2006;1:98-100.

Tosi G, Fano RA, Bondioli L, et al. *Investigation on mechanisms of glycopeptide nanoparticles for drug delivery across the blood-brain barrier*. Nanomedicine (Lond) 2011;6:423-36.

Trieber A, Morand O, Clozel M. *The pharmokinetics and tissue distribution of the glucosylceramide synthase inhibitor miglustat in the rat*. Xenobiotica 2007;37:298-314.

Valayannopoulos V, Brassier A, Chabli A, et al. *Enzyme replacement therapy for lysosomal storage disorders*. Arch Pediatr 2011;18:1119-23.

Valenzano KJ, Khanna R, Powe AC, et al. *Identification and characterization of pharmacological chaperones to correct enzyme deficiencies in lysosomal storage disorders*. Assay Drug Dev Technol 2011;9:213-35. doi: 10.1089/adt.2011.0370.

Wagner S, Zensi A, Wien SL, et al. *Uptake mechanism of ApoE-modified nanoparticles on brain capillary endothelial cells as a blood-brain barrier model*. PLoS One 2012;7:e32568.

Wolburg, H. Wolburg-Bucholz, K. Engelhardt, B. *Diapedesis of mononuclear cells across cerebral venules during experimental autoimmune encephalomyelitis leaves the tight junctions intact*. Acta Neuropathol 2005;109:181.

Wong HL, Wu XY, Bendayan R. *Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics*. Adv Drug Deliv Rev 2012;64:686-700.

Zhang Y, Pardridge WM. *Delivery of β-galactosidase to mouse brain via the blood–brain barrier transferrin receptor*. J Pharmaco Exp Therap 2005;313:1075-81.

Corrispondenza

Maurizio Scarpa, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova, via Giustiniani 3, 35128 Padova. E-mail: maurizio.scarpa@unipd.it

L'Assistenza al bambino con disabilità e malattie croniche

Tavola Rotonda

68° Congresso della Società Italiana di Pediatria (Roma, 11 maggio 2012)

a cura di Fabio Sereni

Fabio Sereni (F.S.): Non credo vi sia necessità di sottolineare, in apertura di questa riunione, l'attualità e l'importanza del tema che la direzione di Prospettive in Pediatria ha scelto per questa Tavola Rotonda.
E neppure credo che si debba sottolineare l'autorevolezza delle persone che hanno accettato di contribuire con il loro sapere e con la loro esperienza a questo dibattito.
Ognuno dei quattro illustri medici presenti a questo tavolo è responsabile della gestione di un servizio clinico che segue centinaia di bambini con patologia cronica e disabilità. I due rappresentanti dei genitori, chiamati ad esporre i complessi bisogni dei bambini con disabilità e le conseguenti necessarie previdenze, sono a capo di associazioni di assoluto rilievo nazionale.
Era programmata anche la presenza di quattro personalità responsabili in politica sanitaria e assistenziale di differenti importanti istituzioni. Dovevano infatti essere qui presenti i rappresentanti della Sanità della Regione Lombardia e della Regione Campania, e gli assessori alla Assistenza del Comune di Milano e del Comune di Napoli. Il confronto diretto tra tecnici e politici è fondamentale per individuare e cercare di risolvere problemi, particolarmente in tempi difficili come gli attuali. Purtroppo dobbiamo lamentare la defezione di tre dei quattro "politici". Ma sono grato a Pierfrancesco Majorino, Assessore all'Assistenza e alle Politiche Sanitarie del comune di Milano che è qui oggi con noi, e anche a Carlo Lucchina, direttore generale della Sanità della Regione Lombardia che all'ultimo momento non è potuto venire a Roma per seri motivi familiari.
Il primo intervento è di Giovanni Cioni, direttore del Dipartimento di Neuroscienze dell'Età Evolutiva, dell'Istituto Stella Maris e della Università di Pisa.

Giovanni Cioni (G.C.): Una premessa è assolutamente necessaria: la disabilità dello sviluppo è problema complesso, che deve essere affrontato alla luce di quattro specificità che la distinguono dalla disabilità dell'adulto, e che sono:
1) la variabilità dei quadri lesionali e genetico-costituzionali
2) la specificità in relazione alla dimensione dello sviluppo
3) il ruolo dei contesti (famiglia, scuola, tempo libero, riabilitazione) e
4) la complessità in relazione alla multiassialità (modello biopsicosociale).

Queste specificità rendono oggi il tema in discussione così vasto, e con tanti possibili diversi approcci alla discussione, da rendere lecito il dubbio che si possa giungere ad indicazioni operative valide trasversalmente.
Mi limiterò quindi a commentare, principalmente, alcuni dati statistici significativi, e a discutere lo stato attuale dell'assistenza al bambino disabile in Italia in rapporto soprattutto alla normativa vigente.

F.S.: Mi sta benissimo di iniziare con i dati sulla dimensione numerica del problema.

G.C.: La prima tabella che mostro, riassume (ne definisce anche i limiti) i dati di prevalenza della disabilità dello sviluppo oggi in Italia (Tab. I). A questi dati vanno aggiunti, almeno parzialmente, quelli relativi ai disturbi psicopatologici dell'età evolutiva che mostro nella tabella seguente (Tab. II).

Tabella I.
Prevalenza della Disabilità dello Sviluppo.

La prevalenza complessiva delle Disabilità dello Sviluppo riguarda circa il 10% della popolazione tra 0 e 18 anni (corrisponde a più di un milione di ragazzi e relative famiglie in Italia) (Fonti: Rapporto ISTAT 2009, altre.)
Il dato è molto variabile nella letteratura internazionale (4-17%), a seconda delle metodologie di rilevazione (in alcuni casi sottostimano il fenomeno, non riuscendo ad intercettare le situazioni lievi, ed in altri lo sovrastimano, per la frequente coesistenza di più patologie nello stesso soggetto (30%), che viene così contato più volte.
Assai più stabili sono i dati relativi alla fascia intermedia di gravità (2-2,5%, corrispondenti a 220-270.000 ragazzi e famiglie in Italia) e agli utenti che presentano problematiche multiple, gravi e complesse e limitazioni significative delle autonomie (0,5%, corrispondente a circa 50.000 utenti e famiglie) (numero più ridotto, ma molto rilevante per la programmazione sanitaria ed assistenziale).

Tabella II.
Incidenza e Prevalenza dei Disturbi Psicopatologici nel Bambino e nell'Adolescente.

Incidenza spesso sottostimata
In Italia lo studio Prisma condotto nel 2009 e proiettato a tutta la popolazione 6-18 anni (ISTAT 2010 = 6.285.00) fa stimare in circa 8% e cioè 500.000 i soggetti in età evolutiva con disturbi clinicamente rilevanti e spesso cronici (dist. ansia, umore, oppositorio-provocatorio, dist.condotta, ADHD etc).
Fattori di rischio: svantaggio socio-economico, disgregazione familiare (interazione gene-ambiente), *life events*, età critiche, psicologia di innesto su altre disabilità, continuità con la salute mentale dell'adulto…).

F.S.: A fronte di questi dati quantitativi molto rilevanti una domanda è lecita: esistono normative nazionale che regolano l'assistenza al bambino con disabilità nello sviluppo nel nostro paese, e, se sì, come tali normative vengono applicate?

G.C.: Nel 1998 furono definite le "Linee Guida per la Riabilitazione Infantile", linee guida che sono poi state riformulate nel "Piano di Indirizzo della Riabilitazione" approvato il 10 febbraio 2011 dalla Conferenza Stato-Regioni. Alla tua domanda rispondo quindi che esiste un quadro normativo per tutte le Regioni italiane. È la sua applicazione che presenta tutta una serie di criticità.
Si tenga innanzitutto conto che la riabilitazione avviene attualmente a livelli e in strutture molto diverse: nei distretti, nei servizi territoriali di neuropsichiatria infantile, nei centri convenzionati o in altre strutture pubbliche e private di secondo e terzo livello. Ciò comporta fatalmente difficoltà per pianificare un'assistenza riabilitativa razionale e omogenea. Vi è inoltre una notevole variabilità delle risorse a disposizione tra Regione e Regione, e a volte anche tra aree diverse della stessa regione. In particolare non sempre (e questo "non sempre" è un vero e proprio eufemismo) è garantita la necessaria presa in carico globale delle problematiche del bambino e della famiglia, in stretto raccordo e coordinamento con scuola, pediatria di famiglia e territorio.
Inoltre, anche se le linee guida del 1998 sono state recepite e attuate in molte regioni, spesso non sono stati chiariti i criteri di accesso alle varie strutture specializzate, e soprattutto, i compiti rispettivi di strutture sanitarie regionali e assistenziali comunali. La mancanza di coordinamento porta inevitabilmente non solo a un sovraccarico dei pochi centri di secondo e terzo livello oggi esistenti, ma anche e soprattutto a una dannosa frammentazione della presa in carico del bambino e della famiglia, tra centro di riabilitazione funzionale (per la riabilitazione motoria, del linguaggio, cognitiva) e i servizi di primo livello o territoriali a cominciare dai rapporti con la scuola.
Vorrei infine sottolineare una ulteriore rilevante criticità assistenziale, rappresentata dalla presa in carico di utenti con disabilità dello sviluppo quando crescono, e arrivano all'età adulta. Se i servizi per bambini e adolescenti disabili sono spesso, come ho cercato di sottolineare, funzionalmente insoddisfacenti, è molto più frequente la carenza dei servizi sanitari per la disabilità adulta. Dopo i 18 anni la disabilità dello sviluppo è spesso considerata solo un problema assistenziale e non sanitario.
In conclusione a mio parere è necessario e urgente per una migliore assistenza al bambino disabile che si consideri:

- lo sviluppo e il completamento delle proposte di percorsi riabilitativi delle linee guida del 1998;
- una migliore definizione della rete assistenziale per le principali disabilità dello sviluppo;
- una migliore definizione dei livelli organizzativi e delle loro funzioni di *hubs* (centri di terzo livello) e *spokes* per le diverse disabilità;
- dotare gli *hubs* di posti letto per la riabilitazione.

F.S.: Giovanni Cioni è un ben noto neuropsichiatra infantile. Il suo punto di vista non poteva che essere quello della disabilità dello sviluppo neurocognitivo. Ma la disabilità infantile può e deve anche essere vista "sub specie pediatrica", e cioè disabilità di bambini con malattia cronica, in grande prevalenza genetica, non necessariamente ma spesso con deficit neuro-cognitivi, molto spesso con patologia multiorgano. Per intenderci, in primo luogo sindromi malformative complesse ed errori metabolici congeniti, singolarmente classificati come malattie rare, ma la cui numerosità totale è, lo sappiamo bene, molto rilevante. A discutere i problemi dell'assistenza per questa altra grande coorte di bambini con malattia cronica e disabilità sono con noi Generoso Andria, Guido Castelli Gattinara e Angelo Selicorni. Tre ben noti pediatri, oserei dire con competenze e funzioni istituzionali diverse e tra loro complementari. Generoso Andria è direttore di Clinica Pediatrica dell'Università Federico II di Napoli e si interessa soprattutto di errori metabolici congeniti, Guido Castelli Gattinara è responsabile di una U.O.C. di Pediatria del Bambino Gesù a Palidoro, ed è molto impegnato nell'assistenza globale al bambino disabile, Angelo Selicorni dirige, presso la Clinica Pediatrica dell'Università di Milano Bicocca una importante U.O. di Pediatria Genetica che cura svariate centinaia di bambini con sindromi malformative complesse.
Per primo dò la parola a Generoso Andria.

Generoso Andria (G.A.): Vorrei partire con due definizioni: malattia cronica è malattia che dura da più di tre mesi, malattia disabilitante è malattia caratterizzata da limitazione funzionale. In USA i bambini con patologie croniche e disabilitanti sono definiti *childrens with special health needs*, cioè bambini con minorazioni fisiche, mentali, intellettuali e sensoriali a lungo termine che, in interazione con varie barriere, possono impedire la loro piena ed effettiva partecipazione nella società su una base di eguaglianza con gli altri. Obiettivo per una efficace assistenza per questi bambini deve essere quindi anche la rimozione delle barriere.
Non solo quindi è necessario diffondere la cultura per una pediatria della cronicità, ma anche quella per una pediatria della disabilità. La pediatria della cronicità significa principalmente approccio sanitario multispecialistico e multidisciplinare, quella della disabilità comporta necessariamente un approccio multisettoriale, non solo sanitario, ma anche educativo scolastico, sociale, sul territorio.
Molte delle malattie pediatriche croniche con disabilità sono malattie, come ha già accennato Sereni, classificate come rare. L'80% delle malattie rare è di origine genetica. La loro prevalenza, se singolarmente considerate, è inferiore a 1 caso ogni 2.000 nella popolazione

generale, ma nel loro insieme esse rappresentano un rilevante problema di sanità pubblica: senza dubbio il loro riconoscimento è destinato ad aumentare solo se si considerano le moderne possibilità della diagnostica genetica. Alludo agli *screening* neonatali allargati (al momento praticati in Italia solo in poche regioni, come la Toscana, la Liguria e l'Emilia e Romagna) e agli esami genetici basati sulle tecniche di *Next Generation Sequencing* (NGS), il cui costo è andato drammaticamente riducendosi negli ultimi anni. Oggi può essere analizzato l'intero esoma con meno di 1.000 dollari. Se le tecniche di NGS verranno in futuro applicate su larga scala all'analisi del DNA fetale, che può essere ottenuto con metodi non invasivi da sangue materno in gravidanza, potremmo assistere alla riduzione della nascita di neonati con patologie congenite genetiche. Paradossalmente i progressi delle tecniche rianimatorie nei neonati di peso molto basso porteranno all'aumento di bambini con disabilità congenite da danno cerebrale perinatale.
Concludendo io credo sia utile, discutendo in questa sede lo stato dell'arte della buona cura e assistenza in Italia al bambino con patologia cronica e disabilità, partire dal, e giovarsi del, modello assistenziale che il sistema sanitario nazionale ha definito per le malattie rare. Per le malattie rare esiste infatti oggi, in Italia, un elenco periodicamente aggiornato, è stata organizzata (in verità con efficienza non uniforme) una rete di assistenza, è stato creato lo strumento dei registri per ricavarne dati epidemiologici, e sono stati elaborati percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali.

F.S.: Caro Generoso ci hai, da par tuo, esposto chiaramente come si prospetta nel prossimo futuro l'evoluzione della nostra capacità di diagnosticare tempestivamente (e io dico forse anche di curare) le malattie genetiche che sono grande parte della patologia della disabilità infantile di cui oggi ci occupiamo. Se è vero che le migliori possibilità di diagnosi genetica (soprattutto prenatale) potrebbero nel futuro ridurre l'incidenza delle nascite di bambini con sindromi comportanti disabilità, è anche molto possibile e auspicabile che nel contempo la più efficiente assistenza prolungherà la sopravvivenza di questo tipo di bambini. Non saprei quindi dire se la prevalenza della patologia cronica con disabilità sia destinata a diminuire o ad aumentare.
In ogni caso resta il grande problema di istituire, per numerosissimi piccoli pazienti, e per le loro famiglie, un'assistenza sia medica che sociale efficace.
Del necessario modello assistenziale ci parlerà Guido Castelli Gattinara, mentre Angelo Selicorni si soffermerà soprattutto sulle difficoltà che il modello venga tradotto in operatività.
La parola, per primo, a Guido Castelli Gattinara.

Tabella III.
Molteplicità delle problematiche per un'assistenza ospedaliera efficiente.

- Aspetti neurologici (convulsioni, distonie, …)
- Aspetti motori neuromuscolari (ipertono, ipotono, …)
- Aspetti ortopedici (scoliosi, osteoporosi, artrogrripposi, …)
- Aspetti nutrizionali (malnutrizione, PEG, stipsi, …)
- Aspetti riabilitativi (FKT, pep mask, …)
- Aspetti ORL (difetti prime vie aeree, deglutizione, …)
- Aspetti respiratori (insufficienza respiratoria, tracheostomia)
- Aspetti psicologici (paziente, famiglia, …)
- Aspetti etici (terapia intensiva, stati vegetativi, …)
- Aspetti organizzativi (trasporto, distanza, …)

Guido Castelli Gattinara (G.C.G.): Assistere compiutamente un bambino con patologia cronica e disabilità vuole soprattutto dire poter disporre di una serie vastissima di competenze e di possibilità organizzative adeguate.
Due sono i requisiti fondamentali: la multidisciplinarietà e una visione olistica del bambino come singola persona.
Il modello assistenziale deve obbligatoriamente prevedere una integrazione tra l'assistenza sanitaria multidisciplinare ospedaliera e quella del territorio, non solo di tipo sociale, ma anche come cure mediche a domicilio.
Tutta la serie di interventi devono obbligatoriamente essere coordinati da un *case manager*: questi non deve necessariamente essere, io credo, un pediatra del centro clinico di riferimento, ma potrebbe anche essere un pediatra di famiglia.
La multidisciplinarietà dell'assistenza medica ospedaliera, si deve tradurre in un supporto completo, a fronte dei diversi problemi clinici che il bambino presenta (Tab. III). Tutti gli aspetti devono essere affrontati con un approccio collegiale e interattivo, per fornire un'assistenza completa. Sempre di più, ad esempio, occorre coordinare gli interventi chirurgici e le indagini più invasive, in modo da poter effettuare più interventi in una stessa seduta anestesiologica.
La stessa struttura del Day Hospital deve essere profondamente ripensata per rispondere in maniera soddisfacente alle esigenze della patologia cronica per disabilità. Nella tabella IV che mostro sono riassunte le caratteristiche necessarie di un DH per il bambino cronico e disabile e in un'altra (Tab. V) sono indicate le caratteristiche par-

Tabella IV.
La Struttura ideale del Day Hospital per patologie pediatriche croniche con disabilità.

- DH integrato: medico, riabilitativo, sociale
- Assistenza e programma riabilitativo individualizzati
- Cartella clinica orientata, aggiornata, disponibile
- Riservatezza
- Programma di controlli clinici e sociali
  - Massimizzare la potenzialità riabilitativa
  - Prevenire complicanze (malnutrizione, osteoporosi, infezioni …)
  - Supportare la famiglia e *caregiver*

Tabella V.
Le necessarie caratteristiche del *follow-up* per la patologia pediatrica cronica con disabilità.

Day Hospital multidisciplinare *"Tutti per uno"*
• Più specialisti intervengono contemporaneamente
• Visione olistica, globale del paziente
• Gestione attraverso un *case manager*
• Interazione degli aspetti medici e chirurgici
Ricoveri programmati
• Unica seduta di anestesia per più problemi
• Accertamenti approfonditi, prevenzione delle complicanze
• Trattamenti più intensivi
• Monitoraggi complessi (polisonnografia …)
• Gestione attraverso un *case manager*

ticolari per un adeguato *follow-up* (che è ovviamente funzione di importanza fondamentale per assistere in maniera ottimale bambini con patologia cronica multiorgano).
Purtroppo mentre in numerosi centri ospedalieri italiani specializzati l'assistenza medica al bambino con patologia cronica e disabilità è adeguata, l'assistenza integrata con il territorio è ancora una chimera in gran parte delle regioni italiane, pur essendo una assoluta necessità per assicurare la continuità delle cure e permettere una rapida deospedalizzazione. L'assistenza integrata ospedale-territorio presuppone infatti percorsi specifici ben identificati, il coinvolgimento attivo del distretto sanitario locale, la partecipazione attiva del pediatra di famiglia e dei servizi di assistenza domiciliare. Nella rete di assistenza integrata giocano anche un ruolo rilevante figure non strettamente sanitarie: in primo luogo i genitori, che devono essere attivamente coinvolti (e convinti) nel programma, ma sono molto importanti anche l'assistenza sociale e il volontariato. In un sistema di competenze separate sanitarie e assistenziali, le prime delle Regioni, le seconde degli Enti Locali, è facile comprendere come l'integrazione ospedale-territorio sia, tranne eccezioni, ancora ben al di là dall'essere realizzata in maniera soddisfacente nel nostro Paese.

F.S.: Castelli Gattinara, forse anche dall'alto del meritato privilegio di cui gode, essendo il responsabile di una struttura specializzata del Bambino Gesù (che, come tutti sappiamo, è una specie di isola felice nel panorama delle strutture ospedaliere pediatriche polispecialistiche italiane) ci ha descritto come l'assistenza al bambino con patologia cronica e disabilità viene erogata nella struttura da lui diretta. Mi chiedo tuttavia quale sia l'interfaccia tra la sua struttura modello e i servizi sanitari e assistenziali territoriali della Regione Lazio, che non è Regione notoriamente all'avanguardia, in Italia per questo tipo di prestazioni sul territorio. Vorrei da lui una rapida risposta prima di sentire da Angelo Selicorni le difficoltà che lui deve superare, anche a livello ospedaliero, in Regione Lombardia.

G.C.G.: I rilevanti problemi di rientro economico della Regione Lazio stanno sempre più creando difficoltà anche all'assistenza territoriale e domiciliare dei bambini con patologie croniche. Tuttavia rispetto ad altre realtà del Sud Italia si può registrare una risposta sufficientemente pronta ed attenta alle esigenze più importanti del bambino con disabilità medio-grave. Certamente ancora molto è necessario fare in merito alla integrazione tra ospedale e territorio e tra lo specialista ospedaliero e il pediatra di famiglia.

F.S.: La parola ad Angelo Selicorni.

Angelo Selicorni (A.S.): Vi intratterrò su quelli che a me sembrano i più rilevanti problemi aperti per assicurare una migliore assistenza ai bambini con sindromi malformative complesse, che sono, anche numericamente, un'importante parte dei bambini con disabilità cronica.
Due premesse sono a mio parere necessarie.
La prima premessa è che per ottenere una presa in carico ottimale è necessario programmare diagnosi e assistenza nella stessa struttura ospedaliera. Ciò implica concentrare tutte le attività assistenziali in relativamente pochi centri altamente specializzati. Non penso quindi che il modello delle malattie rare cui ha accennato Generoso Andria sia un modello da seguire senza critiche. Almeno nella mia regione è infatti spesso prevista una netta separazione tra la diagnosi di malattia rara e la responsabilità della cura.
La seconda premessa è la seguente: la responsabilità del programma assistenziale nel settore delle malattie genetiche con disabilità non può che essere affidata al pediatra genetista, ovviamente con opportuni collegamenti organici con la pediatria di famiglia e con i servizi socio-assistenziali del territorio.
Da queste due premesse derivano alcune conseguenze operative fondamentali:
1) è indispensabile che il programma assistenziale per ogni bambino con malattia genetica e disabilità sia affidato ad un centro esperto a tutto campo in problemi della disabilità;
2) è necessario concentrare la patologia in centri specialistici. Ciò è tanto più vero quanto più rara è la patologia;
3) la multidisciplinarietà e la integrazione ospedale-territorio sono necessità assolute per una assistenza soddisfacente.

Io ho la fortuna di vivere e di operare in Lombardia e cioè nella regione d'Italia forse con la maggiore specializzazione sanitaria. Ho preparato questo intervento nella speranza che fosse presente il dottor Carlo Lucchina, stimato direttore generale della sanità regionale. Purtroppo il dottor Lucchina non ha potuto essere presente, ma ugualmente desidero esporre le difficoltà che noi del centro di Genetica clinica della Clinica Pediatrica di Monza incontriamo, nella speranza che Sereni trasmetta le nostre considerazioni e le nostre proposte al dottor Lucchina per ottenere i suoi molto ambiti e necessari commenti.

F.S.: Mi farò sicuramente parte dirigente per trasmettere il testo del tuo intervento. Conoscendo il dottor Lucchina spero proprio che soddisferà il nostro desiderio di conoscere come si può sperare di superare le attuali difficoltà.

A.S.: Prima questione. Quali sono gli impedimenti a emanare norme che permettono la concentrazione di patologie rare in pochi e qualificati centri? Un solo esempio: nella regione Lombardia vivono più o meno 60 pazienti con sindrome di Cornelia de Lange, malattia malformativa complessa con disabilità. È ragionevole che a ben 12 centri sia riconosciuta la eccellenza e quindi la liceità a seguire tale patologia?
Seconda questione. La mancata formalizzazione dell'integrazione dei servizi ospedalieri e del territorio, che deve, per essere attuata, tradursi in atti amministrativi che comportino il riconoscimento reale della *équipe* multidisciplinare e del rapporto organico con la pediatria di famiglia. Oggi il necessario coordinamento multidisciplinare è affidato esclusivamente alla buona volontà dell'operatore medico ospedaliero. La stessa cosa non può dirsi per le disabilità dello sviluppo neurocognitivo di cui ci ha appena parlato Giovanni Cioni. Infatti per i neuropsichiatri infantili è possibile organizzare nell'ambito delle attività professionali riconosciute dalla Regione, incontri periodici di *équipe* multidisciplinari, tra medici, educatori, terapisti, etc. Perché ciò non è concesso ai pediatri ospedalieri per altri tipi di disabilità?
Vorrei concludere questo mio intervento con alcune proposte pratiche, che mi permetto di rivolgere al dr. Lucchina, responsabile della sanità della Regione Lombardia:

1) la Regione Lombardia ha eliminato la formula del Day Hospital diagnostico, e l'ha sostituita con l'istituzione di 12 percorsi diagnostici e di monitoraggio, solo per pazienti oncologici e in riabilitazione (MAC). È necessario includere anche i pazienti pediatrici con malattie complesse e disabilità. È ciò possibile?
2) È possibile immaginare l'istituzionalizzazione di un coordinatore, scelto tra gli organici sanitari dei centri di riferimento, per la patologia cronica pediatrica con disabilità ed è possibile immaginare un sia pur modesto riconoscimento economico per le attività di coordinamento?
3) È possibile che nel prossimo futuro si addivenga a riunioni di *équipe* per il coordinamento multidisciplinare certificate e con obbligo della verbalizzazione?
4) È possibile che la Regione decida una maggiore valorizzazione delle prestazioni diagnostiche effettuate a pazienti con patologia complessa e disabilità?

Desidero concludere questo intervento con un'ultima osservazione: al di là dei motivi di efficienza sanitaria, che sono ovviamente i più rilevanti, la istituzionalizzazione di un effettivo coordinamento per l'assistenza ai pazienti pediatrici con patologia complessa e disabilità, fatti bene i conti, porterebbe a concreti risparmi. Risparmi per la sanità regionale, perché permetterebbe di programmare attività diagnostiche e terapeutiche in minore tempo e con maggiore efficacia e anche risparmi per le famiglie, perché ne deriverebbero minori perdite di ore lavorative dei genitori e dei loro famigliari.

F.S.: All'atto di denuncia di Selicorni come rispondono le associazioni dei genitori?
La parola, per prima, a Renza Barbon Galluppi, presidente dell'Associazione per le Malattie Rare (UNIAMO-FIMR) che è qui presente soprattutto perché sono classificate rare gran parte delle patologie infantili croniche con disabilità di cui hanno parlato Andria, Castelli Gattinara e Selicorni.

Renza Barbon Galluppi (R.B.G.): Un'assistenza adeguata ai bambini con malattie rare (e disabilità) richiede conoscenze estremamente specialistiche, e le strutture che se ne occupano devono avere competenze specifiche nella gestione della malattia. Queste strutture non possono essere numerose e diffuse in modo omogeneo sul territorio nazionale, e la loro individuazione non può certamente rispondere alla numerosità del bacino d'utenza, ma solo alla regola del rispetto della esperienza e della competenza.
I pazienti italiani, grazie ai progetti sviluppati tramite la Federazione UNIAMO-FIMR ONLUS e cofinanziati dal Ministero del Lavoro e delle Politiche Sociali si possono oggi giovare di un modello ideale di assistenza. È stato poi condiviso, con le istituzioni e con i responsabili tecnici, la definizione di "Centro di Competenza" individuando i nuovi criteri di qualità ai quali dovrebbero rispondere. Tutto ciò è stato possibile anche grazia ad un progetto finanziato da un ente privato dal titolo "Una Community per le Malattie Rare". L'obiettivo è seguire un assetto organizzativo che sia in grado di assicurare a ciascun paziente un percorso di diagnosi e quando possibile anche di cura che avvenga secondo i protocolli o le indicazioni delle strutture che dispongono di esperienze consolidate per quella specifica malattia rara.
È fondamentale sapere che dal 1999 l'Unione Europea ha preso una serie di misure di lotta contro le malattie rare indicando quindi una "Via Europea". Cito il regolamento per i farmaci orfani (1999), quello per i farmaci pediatrici (2006), il regolamento per le terapie avanzate (2007) e, assieme ad altri provvedimenti, le Raccomandazioni sulle Azioni Europee nel Campo delle Malattie Rare. In Italia il D.M. 270 del 2001 costituisce, ancora oggi, il pilastro normativo più importante per l'approccio alle malattie rare.
Devo tuttavia lamentare che, malgrado la normativa che ho citato, ancora grandi problemi affliggono il settore delle malattie rare. Problemi sia di carattere economico (livello di esenzione al costo delle prestazioni) che interpretativo e organizzativo, soprattutto nel rapporto delle competenze tra Stato e Regioni. Siamo ora impegnati nella realizzazione di un modello di rilevazione di costi, non solo sanitari, ma anche sociali, che il paziente e la famiglia devono sostenere per soddisfare il bisogno assistenziale. Concludendo, desidero dire che i pazienti italiani denunciano anche lo scarso riconoscimento del loro ruolo di rappresentanza e la scarsa interlocuzione con i politici a tutti i livelli, in contrasto con quanto è in atto in molti paesi europei.

F.S.: Non posso che concordare con quest'ultima denuncia. Del resto il fatto che non siano venuti qui 3 dei 4 politici invitati, per motivi forse anche validi, ma tutti da verificare, indica che il confronto con gli utenti non è per loro una priorità.
Ma ora prima di sentire l'Assessore alla Sanità e alle Politiche Sanitarie di Milano, dò la parola a Franco Buccella, presidente di Parents Project, l'organizzazione dei genitori dei bambini con malattia di Duchenne.

Filippo Buccella (F.B.): Vorrei iniziare questo intervento sottolineando l'importanza che a mio modo di vedere hanno le riunioni come quella di oggi. Il dialogo, la presentazione dei diversi punti di vista, la denuncia delle carenze, sono fondamentali per migliorare l'assistenza ai bambini con malattie croniche e disabilità.
La nostra Associazione ha contribuito in maniera sostanziale a elaborare un modello dell'assistenza ai bambini con patologie neuromuscolari. Ricordo molto rapidamente che fummo noi i promotori dell'istituzione della Consulta delle Malattie Neuromuscolari (decreto del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali del 27.02.2009). Di questa consulta non fa solo parte l'associazione che io rappresento, ma anche altre sei associazioni, delegati del Ministro e delle Regioni e tecnici del settore. Il lavoro di questa consulta si è svolto su cinque tavoli diversi e un documento di sintesi è stato incluso nel decreto ministeriale approvato dalla conferenza Stato Regioni del 25.05.2011.
Esiste quindi una normativa vincolante per l'assistenza ai bambini con patologia neuromuscolare, normativa che dal punto di vista tecnico è soddisfacente. Ma vi è un punto critico: nel decreto è scritto che i provvedimenti devono essere attuati senza oneri per la Sanità Pubblica.

F.S.: Questo è semplicemente stupefacente. Come è possibile immaginare servizi a costo zero?

F.B.: Ovviamente è impossibile. In effetti il problema potrebbe essere superato solo se si considerasse il costo sanitario unitariamente al costo sociale. Se si ragionasse cioè che i costi sanitari possono essere compensati, come del resto ha già detto Selicorni, dal risparmio sui costi sociali. Se così fosse molte cose che oggi non possono essere fatte per la crisi finanziaria potrebbero trovare una possibilità di finanziamento.

F.S.: Pierfrancesco Majorino, al quale dò subito la parola, potrebbe rispondere anche su questo fondamentale problema di Finanza Pubblica.

Pierfrancesco Majorino (P.M.): Avevo preparato, per questo mio intervento, un testo scritto, ma credo sia più utile che non lo legga e cerchi di esprimere il mio pensiero, in modo del tutto informale sui problemi posti dagli oratori che mi hanno preceduto, anche accennando alle linee guida della politica assistenziale del Comune di Milano.
Sono pienamente d'accordo che i maggiori sforzi devono essere indirizzati ad una maggiore integrazione tra servizi sanitari e servizi assistenziali, tenendo naturalmente e necessariamente conto delle indicazioni contenute nei documenti ufficiali citati oggi da molti interventi e approvati dalla conferenza Stato-Regioni.
Noi siamo attualmente molto impegnati nel redigere un "Piano di Sviluppo del Welfare" e abbiamo iniziato, a questo riguardo, un intenso colloquio con l'Azienda Sanitaria Locale di Milano, oltre che con tutti i soggetti del terzo settore e con "tutta la città possibile". Ma è necessario che la Regione Lombardia partecipi attivamente e indichi come giungere nella pratica ad una effettiva ed efficiente integrazione dei servizi. Occorre definire le competenze e le modalità di lavoro comune. Questo non è per Milano un problema nuovo, essendo già stato posto alla Regione dalla Giunta Comunale che ci ha preceduto.
In altre parole vi è assoluta necessità di una nuova *governance* a livello di città metropolitana, con una effettiva collaborazione Comune-Regione. Noi, del Comune, possiamo proporre, ma non possiamo certo decidere da soli.
Io considero questo incontro come un'occasione dell'amministrazione comunale di uscire dalla quotidianità del servizio per sviluppare la cultura di un processo condivisibile. Mi rammarico dell'assenza del dottor Carlo Lucchina perché considero la carenza di uno schema di integrazione tra sanità e assistenza una lacuna che deve al più presto essere colmata.
Andando più nel dettaglio e, se mi concedete, partendo dal basso, io credo che si debba sottolineare la necessità di un maggiore accompagnamento del paziente (nel nostro caso dei genitori del bambino). È vano pensare che le famiglie dei bambini abbiano la capacità di utilizzare nel migliore dei modi ciò che il territorio offre in termini assistenziali.
Sia Castelli Gattinara come Selicorni hanno sottolineato il ruolo fondamentale del "Care giver". Castelli Gattinara pensa possa anche essere il pediatra di famiglia, Selicorni, se ho bene compreso, pensa debba essere individuato all'interno dello *staff* ospedaliero. Io dico che potrebbe anche essere l'assistente sociale del comune, debitamente istruito, e in grado di interpretare al meglio il bisogno di integrazione socio-sanitaria.
Io penso che un secondo punto importante da sottolineare sia l'assenza a tutti i livelli, di una cultura di rete, con conseguente difficoltà a programmare gli interventi nel tempo. È proprio a questa esigenza di creare una rete valida tra tutti i soggetti interessati, sia istituzionali che del volontariato, che stiamo improntando l'azione di rinnovamento del nostro *welfare*.
Vi sono poi delle situazioni sociali limite. In questi casi si possono avere a disposizione i migliori servizi assistenziali e riabilitativi, ma se la famiglia vive in condizioni di estrema precarietà l'accesso ai servizi è sempre molto problematico. A questo proposito abbiamo a Milano più di una esperienza molto innovativa, a cominciare dalla Casa della Carità della Curia Milanese, istituzione che fonda il suo intervento su una integrazione tra i servizi offerti al suo interno e i servizi istituzionali extra moenia.
Ho concluso. Credo di aver elencato seppure a grandi linee i problemi fondamentali da risolvere come sono visti da chi, come il sottoscritto, si trova ad avere in tempi di crisi finanziaria la responsabilità di assistenza di una grande città.

R.B.G.: Sono milanese e le faccio i miei complimenti. Ma prendo la parola per farle un invito.
Recentemente come UNIAMO abbiamo ricevuto un lascito, da investire in una sperimentazione di integrazione socio-sanitaria. Il nome del progetto che abbiamo creato è Fantasia. Si tratta di un ristorante-scuola per disabili. In un ambiente protetto si pratica insegnamento professionale alberghiero per 40 alunni l'anno. La invitiamo a venire a vedere e a partecipare.

P.M.: Accetto molto volentieri l'invito!

Avete altre domande?

F.B.: Il nostro problema principale è oggi la formazione del personale assistenziale. Cosa possiamo fare, come associazione di genitori, per stimolare i comuni a formare di più e meglio gli assistenti sociali?

P.M: Il problema che lei solleva è reale e serio anche nella mia città. A volte l'assistente sociale non è adeguatamente preparata ad affrontare la complessità delle tematiche della disabilità e della riabilitazione. È molto difficile immaginare di costruire una rete assistenziale senza una adeguata cultura degli operatori. Io credo che lei abbia ragione e che questo debba essere un nostro impegno prioritario.

Pierpaolo Mastroiacovo (P.P.M.): Assessore, io penso che il problema più urgente da risolvere sia quello economico e cioè di razionalizzare la spesa più che di contenerla. Le chiedo: esiste, nel vostro comune, un efficiente ufficio di economia sanitaria? Avete mai valutato quanto determinati interventi assistenziali potrebbero rendere economicamente dal punto di vista sociale? Numerosi studi esteri dimostrano che addirittura, in certi casi, con una migliore e più costosa assistenza si può ottenere un guadagno reale per riduzione dei carichi sociali.

F.B.: No, non abbiamo un ufficio di economia sanitaria, ma abbiamo incaricato il CERGAS della Bocconi di assisterci nei nostri piani assistenziali di Zona. Sono molto d'accordo che sarebbe utile avere un maggior controllo del rapporto spesa-ricavi, e la nostra collaborazione con il CERGAS comprova questo nostro obiettivo. Ma oggi la direttiva unica che ci viene da ogni parte è *tout court* di ridurre la spesa. Io dico con forza che non possiamo permettere la riduzione della spesa sociale. È necessario che tutti insieme si lotti per mantenere almeno ai livelli attuali la spesa sociale, riqualificandola e magari abbattendo altre spese non necessarie (vedi l'acquisto di cacciabombardieri).

F.S.: Conclusioni

Purtroppo il tempo è scaduto e dobbiamo chiudere. Permettetemi solo alcune frettolose conclusioni.
Da quanto abbiamo finora ascoltato io penso che si debbano evidenziare almeno tre aspetti del grande problema che abbiamo discusso.
Il primo aspetto è confortante: nel nostro Paese non mancano di certo le competenze tecnico-sanitarie sufficienti per garantire una assistenza ottimale, almeno da un punto di vista diagnostico, terapeutico e riabilitativo.
Il secondo aspetto è culturale e normativo. Forse molto più in Italia che in altri paesi d'Europa esiste una netta separazione sia culturale che organizzativa, tra l'assistenza al bambino con disabilità dello sviluppo e quella al bambino con malattie genetiche e disabilità, spesso consistenti in sindromi malformative complesse o in errori metabolici congeniti. Io mi chiedo se non debba essere all'ordine del giorno della politica sanitaria italiana un seppure graduale, ma consistente superamento di tale dicotomia.
Il terzo e ultimo aspetto concerne una nota negativa, importante e non certamente nuova. Alle competenze esistenti, alle norme che sono state definite e ufficialmente approvate, non corrisponde un'attuazione generalizzata e adeguata, riguardo sia il coordinamento-ospedale territorio sia i servizi territoriali per la famiglia.

Box 2

MODERATORE

Prof. Fabio Sereni

Professore Emerito di Pediatria, Università degli Studi di Milano. Prima Direttore e poi membro del Comitato di Direzione di Prospettive in Pediatria dalla fondazione.

RELATORI

Prof. Giovanni Cioni

Direttore del Dipartimento di Neuroscienze dell'Età Evolutiva, dell'Istituto Stella Maris e della Università di Pisa.

Prof. Generoso Andria

Direttore del Dipartimento Clinico di Pediatria dell'Università degli Studi Federico II di Napoli. Si interessa soprattutto di errori metabolici congeniti. È attualmente il direttore di Prospettive in Pediatria, organo ufficiale della Società Italiana di Pediatria.

Dr. Guido Castelli Gattinara

È responsabile di una U.O.C. di Pediatria del Bambin Gesù a Palidoro, ed è molto impegnato nell'assistenza globale al bambino disabile.

Dr. Angelo Selicorni

Dirige, presso la Clinica pediatrica dell'Università di Milano Bicocca un'importante U.O. di Pediatria Genetica; che cura svariate centinaia di bambini con sindromi malformative complesse.

Renza Barbon Galluppi

Presidente dell'Associazione per le Malattie Rare (UNIAMO-FIMR).

Filippo Buccella

Presidente di Parents Project, l'organizzazione dei genitori dei bambini con malattia di Duchenne.

Pierfrancesco Majorino

Assessore alla Sanità e alle Politiche Sanitarie del Comune di Milano.

GIORNATE "GIOVANI" DI PEDIATRIA

Napoli, 10-11 dicembre 2012

Organizzazione: Società Italiana di Ricerca Pediatrica (SIRP)
Patrocini: Società Italiana di Pediatria (SIP)
Partecipanti: Dottorandi in Scienze Pediatriche, Specializzandi in Pediatria, Soci SIP, Soci SIRP
Obiettivi dell'incontro:

- Fare il punto sugli strumenti informatici disponibili nella rete e utilizzabili dal pediatra
- Promuovere le nuove forme di comunicazione per il miglioramento della ricerca e dell'assistenza pediatrica creando reti di interscambio e database da condividere
- Creare un gruppo pilota per sperimentare sul campo l'utilizzo delle nuove tecnologie per l'implementazione e il miglioramento della ricerca pediatrica

PROGRAMMA PRELIMINARE

Lunedì 10 dicembre

1. Corso teorico-pratico su bioinformatica per la ricerca genetica ed epidemiologica
Coordinatore: Alberto Tozzi
Topics

- Dalla genetica alla struttura molecolare: le risorse di NCBI
- La ricerca bibliografica mirata. Usare in modo intelligente PubMed, Google Scholar e i motori di ricerca generici
- Gli strumenti di lavoro collaborativo: Condividere i files (Dropbox, Google+), Scrivere insieme (Google Docs), Brainstorming sociale (Cmaps), Club per scambiarsi le informazioni in tempo reale (Google+), Realizzare database on the cloud (Zoho Creator), Journal club a distanza (Mendeley), Networking (Biomed expert)

2. Gli strumenti del Pediatra nell'era informatica: Istruzioni per l'uso
Coordinatori: Roberto Della Casa e Alberto Tozzi
Topics

- Usare i social network per la salute
- Social network tradizionali: Le citazioni degli opinion leader (Twitter), Le pagine web da ricordare (Delicious, StumbleUpon), I libri (Anobii), Le presentazioni (Slideshare)
- Social network per i medici: doc2doc, sermo
- Promuovere gli studi clinici attraverso i social network

Martedì 11 dicembre

3. Corso teorico-pratico sull'uso dello smartphone per la ricerca e la pratica clinica
Coordinatori: Sergio Maddaluno e Alberto Tozzi
Topics

- mHealth: smartphone, tablet e sensori
- e-Patients (empowerment dei pazienti e loro contributo alla ricerca, PatientsLikeMe, Personal Health records)
- big data, data mining, web sentiment

TAVOLA ROTONDA DI "PROSPETTIVE IN PEDIATRIA"

"Ricerca traslazionale e ricerca clinica in pediatria"
Coordinatore: Fabio Sereni

I temi in discussione

- La ricerca traslazionale come base della ricerca avanzata e innovativa in Pediatria
- Dove e come ricerca traslazionale e ricerca clinica si incontrano: il ruolo delle istituzioni cliniche e di ricerca
- La formazione e del pediatra ricercatore. La realtà italiana a confronto con quella internazionale

Modera:
Fabio Sereni, Università di Milano

Discutono:
Alberto Auricchio – TIGEM & Università Federico II, Napoli
Andrea Biondi – Università di Milano-Bicocca
Franco Chiarelli – Università di Chieti, Presidente Società Italiana di Ricerca Pediatrica
Giovanni Corsello – Università di Palermo, Vice Presidente Società Italiana di Pediatria
Bruno Dallapiccola – Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
Alberto Martini – Università di Genova
Maria Pia Rastaldi – Fondazione IRCCS Policlinico & Fondazione D'Amico per la Ricerca sulle Malattie Renali
Maria Grazia Roncarolo – Università Vita e Salute, Milano
Armido Rubino – Università Federico II, Napoli, Past-President Società Italiana di Ricerca Pediatrica

Sede Convegno: Policlinico Università Federico II
Via S. Pansini 5, Napoli

Per informazioni:
Telefono: 081 7462673 / 081 7464228 (Sig.ra Nella Mele)
FAX: 081 7463116
E-mail: andria@unina.it